FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N° 138

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

BENSADOUN, MICHEL

Ancien Externe en Premier des Hôpitaux de PARIS

Né le 24 Mars 1939 à PARIS (18e)

Présentée et soutenue publiquement le

LA MALADIE DE CRIGLER-NAJJAR

A PROPOS d'UNE OBSERVATION

PRESIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MOZZICONACCI

R. VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 Nº

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

BENSADOUN, MICHEL

Ancien Externe en Premier des Hôpitaux de PARIS
Né le 24 Mars 1939 à PARIS (18º)

Présentée et soutenue publiquement le

LA MALADIE DE CRIGLER-NAJJAR

A PROPOS d'UNE OBSERVATION

PRESIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MOZZICONACCI

R. VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

15/3/1965

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.) MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDLIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET
Premier Assesseur ... Daniel BARGETON
Deuxième Assesseur ... Paul CASTAIGNE

I.- PROFESSEURS

I° - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a.- Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique & aux sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
" "	DOGNON (A.)
" "	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	N ...
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	N ...
Histologie	CIROUD (A.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)

	MM.
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
" "	KUSS (R.)
Pathologie exotique	N ...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
" "	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutiques générales	N ...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
"	LEVY (Melle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
"	PARROT (J.
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b.- Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOFF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	(DESGREZ (P.) (DREYFUS (J.Cl) (POLONOVSKI (J.)
Histologie	COUJARD (R.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	(DEJOURS (P.) (SCHERRER (J.)
Physique médicale	(KELLERSHOHN (L.) (GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a.- Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique Carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
" " (Boucicaut)	LENEGRE (J.)

MM.

Cliniques Chirurgicales	(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L.)
	(Cochin	LECER (L.)
	(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	(Pitié	CORDIER (G.)
	(St-Antoine	COSSET (J.)
	(Salpêtrière	SICARD (A.)
	(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de Chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	(Bicêtre	DEPARIS (M.)
	(Broussais	MILLIEZ (P.)
	(Cochin	BROUET (G.)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	(Lariboisière	SEZE (S. de)
	(Pitié	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	(Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enf. Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de Neuro-Chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M.)
	(Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		OFFRET (G.)

MM.

Clinique ophtalmologique (Cochin)	N ..
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint Vincent de Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
" " (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
" " (Pitié)	RAMBERT (P.)
" " (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
Séméiologique traumatique et orthopédique (R.Poincaré)	JUDET (R.)

b.- Professeurs à titre personnel :

Hématologie	(ANDRE (R.)
	(BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	(AZERAD (E.)
	(BOUR (H.)
	(GROSSIORD (A.)
	(LAMBLING (A.)
	(PEQUIGNOT (H.)
	(PERRAULT (M.)
	(SIGUIER (F.)
	(WORMS (R.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-Psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	(KREIS (D.)
	(MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie	CABROL (C.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	(CARTIER (P.) (GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Physique médicale	(GREMY (F.) (ROUCAYROL (J.C.)

III.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire Général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Melle CHAINTREUIL (G) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque,	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.) QUIEVREUX (E.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Melles DUROZOY (M.F.), LAURENT (H.) Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l' Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546825_0035

A MES CHERS PARENTS

A Monsieur le Docteur P. M O Z Z I C O N A C C I

Professeur de Clinique Pédiatrique

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre thèse
et auquel nous exprimons notre respectueuse reconnaissance.

A Messieurs les Professeurs, Membres du Jury,

Que nous remercions d'avoir bien voulu
siéger à notre Jury de thèse.

A notre Maître

Monsieur le Docteur M. K A P L A N

Médecin des Hôpitaux

Professeur au Collège de Médecine des Hôpitaux de PARIS,

auquel nous devons notre sujet de thèse;

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre profonde gratitude pour son enseignement et sa bienveillance à notre égard.

A Monsieur le Docteur G. B I J A O U I

Ancien Interne des Hôpitaux d'ALGER,

Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de PARIS ,

En remerciement de son aide et des conseils

qu'il n'a cessé de nous prodiguer .

I N T R O D U C T I O N

Dans le cadre des ictères métaboliques néonataux, la Maladie de CRIGLER-NAJJAR occupe une place bien déterminée : il s'agit d'un ictère congénital familial non hémolytique avec ictère nucléaire par absence ou insuffisance de la glycuronyltransférase. Cet enzyme permet la conjugaison de la bilirubine et son élimination par les voies biliaires . Son absence partielle ou totale entraîne une rétention de la bilirubine libre, responsable, à plus ou moins brève échéance, d'une encéphalopathie métabolique sévère.

Ce schéma physiopathologique, proposé par CHILDS et PETERSON, est actuellement unanimement accepté. Toutefois, s'il fournit une explication simple et claire de la plupart des manifestations de la maladie, il laisse dans l'ombre un certain nombre d'anomalies.

A propos d'une observation de Maladie de CRIGLER-NAJJAR, provenant du Service de Monsieur le Docteur KAPLAN, de l'Hôpital BRETONNEAU, nous en avons groupé l'ensemble des données de la littérature sur les plans clinique et biologique et tenté d'en dégager quelques conclusions physiopathologiques et thérapeutiques.

H I S T O R I Q U E

Bien qu'en 1932, MICHELI et DOMINICI en aient rapporté une observation chez une fillette de 10 ans, ce sont deux auteurs américains de l'Université John HOPKINS de BALTIMORE, J.F. CRIGLER et V.A. NAJJAR qui, en 1952, firent connaître la maladie, en rapportant les cas de sept enfants répartis en trois familles apparentées, originaires de la même localité, tous de race blanche, atteints d'un ictère congénital non hémolytique qui, en quelques semaines, devait entraîner la mort de six malades sur sept. Les auteurs se contentaient de décrire la maladie sans tenter d'en fournir une explication.

Les observations ultérieures (SCHWARZ - TIENE 1953, CHILDS , 1956) sont également purement cliniques et ce n'est qu'en 1957, qu'ARIAS met en évidence un déficit complet de la conjugaison de la bilirubine, fait qui est confirmé quelques mois plus tard par CHILDS, SIDBURY, MIGEON et par PETERSON.

C'est sont ces mêmes auteurs qui, en 1959, proposent l'exploration de la glycuroconjugaison bilirubinique, au cours de la maladie, par l'administration de "substances-tests" telles que le cortisol ou l'hydrocortisone (épreuve de charge).

Cinq ans plus tard, en 1963, SZABO et EBREY ont recours au test au menthol pour étudier la transmission de la maladie, tandis que SCHMID fait, la même année, une étude complète du métabolisme de la bilirubine au cours du Syndrome de CRIGLER-NAJJAR . Toujours en 1963, l'étude du foie au microscope électronique, réalisée par SIMON et VARONIER, dans des cas de maladie de GILBERT, fournissait de nouvelles hypothèses quant au mécanisme de l'ictère congénital non hémolytique .

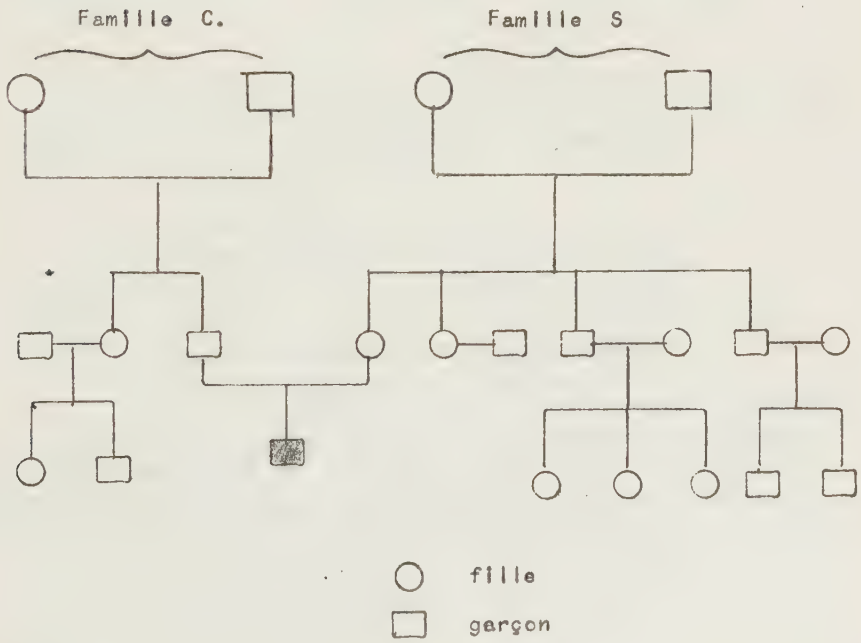
Enfin, sur le plan thérapeutique, les différents essais faits au cours de cette affection ont tous été décevants, qu'il s'agisse de l'hormonothérapie surrénalienne, de l'acide glycuronique (JELIN, SCHMID et GELLIS , 1958), des exsanguinotransfusions, de la photothérapie ou même l'introduction récente des résines (1962).

OBSERVATION

Hervé C ... es t hospitalisé à l'âge de 1 mois le 22 mai 1964 dans le Service du Docteur KAPLAN à l'Hôpital BRETONNEAU pour un ictère.

Premier enfant de parents bien portants, sans tare génétique décelable, il naît après une grossesse normale au terme prévu, le 25 avril 1964 , le poids de naissance est de 3,220 kg. Il a crié immédiatement et n'a pas été réanimé. La mère, âgée de 29 ans, née en Tunisie, est d'origine espagnole. Elle a deux frères, dont les enfants sont bien portants, sauf une fille, née le 3 Janvier 1957, qui fut atteinte d'un ictère néonatal prolongé. Le grand-père paternel du malade est originaire de Sardaigne ; son père, âgé de 38 ans, est né à TUNIS.

ARBRE GENEALOGIQUE



C'est au troisième jour de la vie qu'un ictère cutanéo-muqueux est remarqué chez l'enfant. Il donne aux téguments l'aspect orangé rassurant de l'ictère physiologique du nouveau-né. Il est isolé, sans hépato-splénomégalie, sans coloration anormale des urines, ni décoloration des selles. Toutefois, loin de s'atténuer progressivement, il s'accentue rapidement : la bilirubinémie de 12 mg % au cinquième jour, monte à 32 mg % le vingt-cinquième jour, dépassant largement le seuil toxique (20 mg %), ce qui motive l'hospitalisation.

A l'entrée dans le Service, Hervé a un mois. Sa peau a une curieuse coloration orangée, flamboyante, tout à fait particulière. Les conjonctives bulbaires sont jaune foncé. La rate n'est pas palpable. Le foie a une taille normale. L'éveil, le tonus et les réflexes sont satisfaisants. L'état général est bon ; l'enfant, apyrétique, pèse 3,600 kg. Cependant, il existe quelques vomissements intermittents, d'apparition récente.

La bilirubinémie est élevée (22 mg. %), de type presque entièrement libre (21 mg. %). Les autres données biologiques sont normales ou peu significatives :

N.G. : 3.900.000 G.R./mm3
10.600 G.B.
Réticulocytes : 0,2 %

- Diamètre moyen des hématies : 6,5 mu
- Résistance globulaire : (H.I. = 4.5
(H.T. = 2,5
- Glucose 6 phosphate des hydrogénase (G6PD) = 205 unités
- Electrophorèse de l'hémoglobine normale.
- Pas de microsphérocytose - test de falciformation des hématies : négatif.
- Le groupe sanguin de la mère est B Rh +
Le groupe sanguin de l'enfant est O Rh +
- Le test de COOMBS est négatif.
- Il n'y a aucune altération des fonctions hépatiques :
  - cholestérol total : 1,70 g/litre (E/T = 0,50)
  - transaminases :
    S.G.O.T. = 28 U I
    S.G.P.T. = 10 U I
  - aldolases : 3,2 U Sibley

. Réactions de floculation :

- HANGAR ++ (normalement : 0)
- MAC LAGAN 10 u. VERNES
  (chiffres normaux de 1 à 10)
- BURSTEIN 28 u. VERNES (20 à 40)
- MARTIN et BADIN 4 u. VERNES (plus de 150 normalement)
- HUERGA POPPER 8 u. VERNES (10 à 20)

. Urée sanguine : 0,25 g/litre

. Electrophorèse protidique :

- Protides totaux : 52 g./litre
  Albumine : 65 %
  Globulines : 35 %

  (alpha 1 2 %
  (alpha 2 10 %
  (bêta 12 %
  (gamma 11 %

Les sérologies toxoplasmiques et syphilitiques sont négatives (Voir Tableau 1, le tableau des examens complémentaires).

Ainsi, devant cet ictère à bilirubine libre, apparu trois jours après la naissance, sans anémie, sans microsphérocytose, ni fragilité globulaire, avec électrophorèse de l'hémoglobine normale, furent éliminés :

- un ictère par hépatite ou malformatif,
- un ictère hémolytique.

Restait donc le cadre des ictères dits "métaboliques" par déficit de la conjugaison de la bilirubine.

En l'absence de prématurité, de signes de myxoedème ou d'intolérance aux sucres, de sténose du pylore, le diagnostic d'altération primitive de la glycuroconjugaison fut porté. L'intensité de l'ictère, son caractère isolé, son évolution prolongée, imposaient le diagnostic de Maladie de CRIGLER-NAJJAR.

L'évolution se fait vers une aggravation progressive.

Le 28 Mai 1964, soit une semaine après l'hospitalisation, une exsanguino-transfusion est tentée. Elle est peu importante (800cm3) et mal tolérée malgré les précautions prises (administration de Largactyl, de calcium et de caféine) : l'enfant présente des signes d'encombrement respiratoire, ce qui nécessite de fréquentes aspirations. D'ailleurs, elle n'eut pratiquement aucun effet sur la bilirubinémie qui, de 188 mg/l. (bilirubine libre 180 mg/l.) la veille, passa à 210 mg/litre le lendemain de la transfusion d'échange.

Le 10 Juin, à l'âge de six semaines, une hypertonie des muscles de la nuque, rejetant la tête de l'enfant en arrière, est notée pour la pre ière fois. On observe également des secousses nystagmiformes des globes oculaires. Quelques jours plus tard, le tableau de l'ictère nucléaire est complet. Il associe :

- un arrêt du développement psychomoteur : Hervé est apathique, complètement indifférent à ce qui l'entoure. Six mois plus tard, il sourira, suivra des yeux, mais ne tiendra pas encore sa tête.

- une hypertonie : son intensité est variable d'une semaine à l'autre mais est habituellement modérée . Elle porte surtout sur les muscles du dos et du cou. Elle est discrète et asymètrique au niveau des membres. C'est une hypertonie extra-pyramidale avec diminution de la passivité sans atteinte de l'extensibilité. Les réflexes ostéo-tendineux sont normaux, le cutané plantaire en extension. Il n'y a pas de trépidation épileptoïde du pied. Au tout début, sur l'ensemble des réflexes archaïques, seule la marche automatique semble se faire de façon défectueuse.

Il ne semble pas y avoir de paralysie des paires crâniennes. Le périmètre crânien est sensiblement normal.

- Des crises convulsives généralisées : elles apparaissent pour la première fois à l'âge de deux mois, se répétant ensuite spontanément et au cours de clochers thermiques.

- Des mouvements anormaux : ils sont intermittents et d'allure très variable : tremblement fin et rapide du maxillaire inférieur et des extrémités, torsions athétosiques des doigts, mouvements "de piston" de la langue ; nystagmus horizontal,

T A B L E A U N° 1

DATES	G.R.	G.B.	mg % Bilirubines T.	D.	I.	Ca	P.	Phosphat. alcalines	Stercobilinogène fécal	LCR	Tubage duodénal	Cholestérol T.	E.	Transaminases SGOT	SGPT	Urée sanguine
Mai 1964	3.930.000	10.600	22	1	21	85mg/l.		1 u.B.				2,70	0,85	28u.	10u.	
Oct. 1964	4.350.000	14.000	20					6 u.B.		Normal		2,70	1,80			0,20g/l.
Mai 1965			18	5	13	93	61	7,2u.B								
Juin 1965			32,5	6,5	26											
Juil 1965			35	2	33				0							
Août 1965			28,5	7,5	21	89	54									
Sept 1965				26	29				+		Bil. tot. 15mg Bil. ind. 4mg.					

- Des troubles neuro-végétatifs : la température, normale à l'entrée, oscille, à partir de 5 mois, entre 37° et 38°. Par intermittence, elle grimpe brusquement à 39°-40°, sans cause cliniquement apparente. L'hypertonie est alors à son maximum, l'encombrement pulmonaire important. Les antibiotiques sont inactifs, le gardénal par contre, d'une certaine efficacité. Ces crises hyperpyrétiques se prolongent souvent pendant plusieurs jours, laissant craindre à tout moment l'issue fatale.

L'exploration neurologique ne met en évidence aucun élément spécifique :

- le fond d'oeil est normal,
- le L.C.R., d'aspect citrin, est de composition normale,
- l'E.E.G. est perturbé, mais de façon non spécifique:

11 Juin 1964 : Veille : tracé peu volté, mal structuré, mais assez actif dans l'ensemble. Sommeil léger : amplification et ralentissement prédominant sur la moitié postérieure, nette surcharge de theta pointu, de fréquences rapides et de potentiels atypiques plus fournis à gauche.

6 Juillet 1964 : tracé peu perturbé avec toutefois asymètrie dans la veille, le tracé étant plus riche et plus rapide à gauche : dans la somnolence, le tracé se module et l'asymètrie s'atténue.

26 Octobre 1964 : rythme postérieur assez ample, irrégulier, lent à 3-4 cycles/secondes avec abondante surcharge rapide.

26 Janvier 1965 : aucune anomalie majeure.

11 Septembre 1965 : tracé gravement altéré, delta généralisé entrecoupé de polypointes - ensemble anarchique - anomalies prédominant à gauche - tracé guère modifié par les stimulations et l'ouverture des yeux.

En fait, toute notre attention s'est portée sur l'exploration de la conjugaison bilirubinique.

IN VITRO :

Technique : un fragment hépatique (22,5 mg) est prélevé le 29 Juillet 1964 par biopsie chirurgicale, placé aussitôt sous vide, congelé à - 20°c et expédié aux U.S.A. dans le Service du Professeur ARIAS (Albert EINSTEIN College of Medicine, New-York). L'exploration de la conjugaison de la bilirubine a pu être effectuée in vitro et in vivo.

L'analyse a été pratiquée quelques heures après le prélèvement dans de bonnes conditions et l'activité de la glycuronyltransférase évaluée par la conjugaison, d'une part, de l'orthoaminophénol, par un homogénat de foie à 10 %, d'autre part, de la 4 méthyl umbelliférone par une préparation de microsomes hépatiques. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus par l'activité d'un fragment de foie normal, de poids analogue (18,3 mg) prélevé et expédié dans les mêmes conditions.

R E S U L T A T S

	Hervé	Témoin
millimoles d'O-aminophénol conjugué formées par milligramme de foie frais	- 0,035 - 0,090	- 0,238 - 0,159
unités de 4 m. umbelliférone conjugués obtenues par milligramme d'azote	- 22 - 14	- 139 - 99

IN VIVO :

Nous avons étudié la conjugaison d'une dose de charge de chloramphénicol et de cortisol marqué.

EPREUVE AU CHLORAMPHENICOL (R. JEQUIER) :

Technique : après ingestion de 25 mg de chloramphénicol les urines sont recueillies pendant 24 heures et conservées sous toluène au réfrigérateur. Le chloramphénicol libre est dosé d'après son activité antibiotique vis-à-vis du Klebsiella pneumoniae ATCC 99-97 et chromatographie, le chloramphénicol total par les mêmes épreuves après action de la Bêta glycuronidase.

Résultats : Une première épreuve n'a pas permis de mettre en évidence un déficit de la glycuroconjugaison de l'antibiotique chez le malade : le taux de dérivés conjugués est même supérieur à celui du témoin (30,7 % contre 20,9 %). Par contre, la quantité totale de chloramphénicol éliminée dans les urines est plus faible chez le malade (97,7 mg) que chez le témoin (179,13 mg).

Une deuxième épreuve pratiquée deux mois après a fourni des résultats exactement inverses des précédents, puisque la quantité totale d'antibiotiques éliminée dans les urines de 24 heures fut trouvée plus élevée chez le malade (82,70 mg) que chez le témoin (30,02 mg) alors que le taux de glycuroconjugaison calculé en pourcentage du chloramphénicol total, fut nettement inférieur à celui du témoin (13,24 % contre 25,51 %).

Première épreuve 7 - 12 - 1964	Hervé	Témoin
Activité antibiotique par 24 h. avant action de la Bêta glycuronidase	67,78 mg	141,71 mg
Activité antibiotique après action de la Bêta glycuronidase	97,72 mg	179,13 mg
soit un taux de glycuroconjugaison de	30,7 %	20,9 %

Deuxième épreuve 10-2-1965 :	Hervé	Témoin
Activité antibiotique par 24 h. avant action de la Bêta - glycuronidase	71,75 mg	23,36 mg
Activité antibiotique par 24 h. après action de la Bêta - glycuronidase	82,70 mg	30,02 mg
soit un taux de glycuro-conjugaison de	13,24 %	25,51 %

EPREUVE AU CORTISOL MARQUE (J. PASQUALINI)

Technique : Une solution de 10 microcuries de 1,2^{3} Cortisol, représentant au total 3 mg. de stéroïdes, est administrée par voie buccale. Les urines sont recueillies pendant trois jours et conservées au réfrigérateur. La conjugaison est jugée sur la radio-activité du Cortisol libre et conjugué des urines.

R E S U L T A T S

	Hervé			Témoin		
	1er j.	2° j.	3° j.	1er j.	2° j.	3° j.
Pourcentage de radio activité du Cortisol & des métabolites libres	38	0	0	20	0	0
Pourcentage de radio activité du Cortisol & des métabolites conjugués	52	0	0	60	0	0
Radio-activité totale	90	2	traces	80	10	3

Ainsi, la conjugaison des substances utilisées (ortho-aminophénol - 4 méthylumbelliférone - Cortisol - Chloramphénicol) est, dans l'ensemble, anormale. Cependant, elle est loin d'être négligeable et reste très supérieure à celle de la bilirubine.

Des dosages de la bilirubine plasmatique ont été également pratiqués chez les ascendants et collatéraux du malade. En voici les résultats en mg/litre :

	B. totale	B. directe (conjuguée)	B.indirecte (libre)
Père	11	8	3
Mère	10	8	2
Grand-Mère paternelle	10		
Cousine du malade du côté paternel	15	10	5

EVOLUTION ET TRAITEMENT

L'enfant est d'abord mis à l'extrait de foie lyophilisé (1 ampoule intra-musculaire par jour) du 6 au 19 Juin puis du 30 Juin au 24 Juillet. Il n'entraîne aucune amélioration, ni clinique, ni biologique.

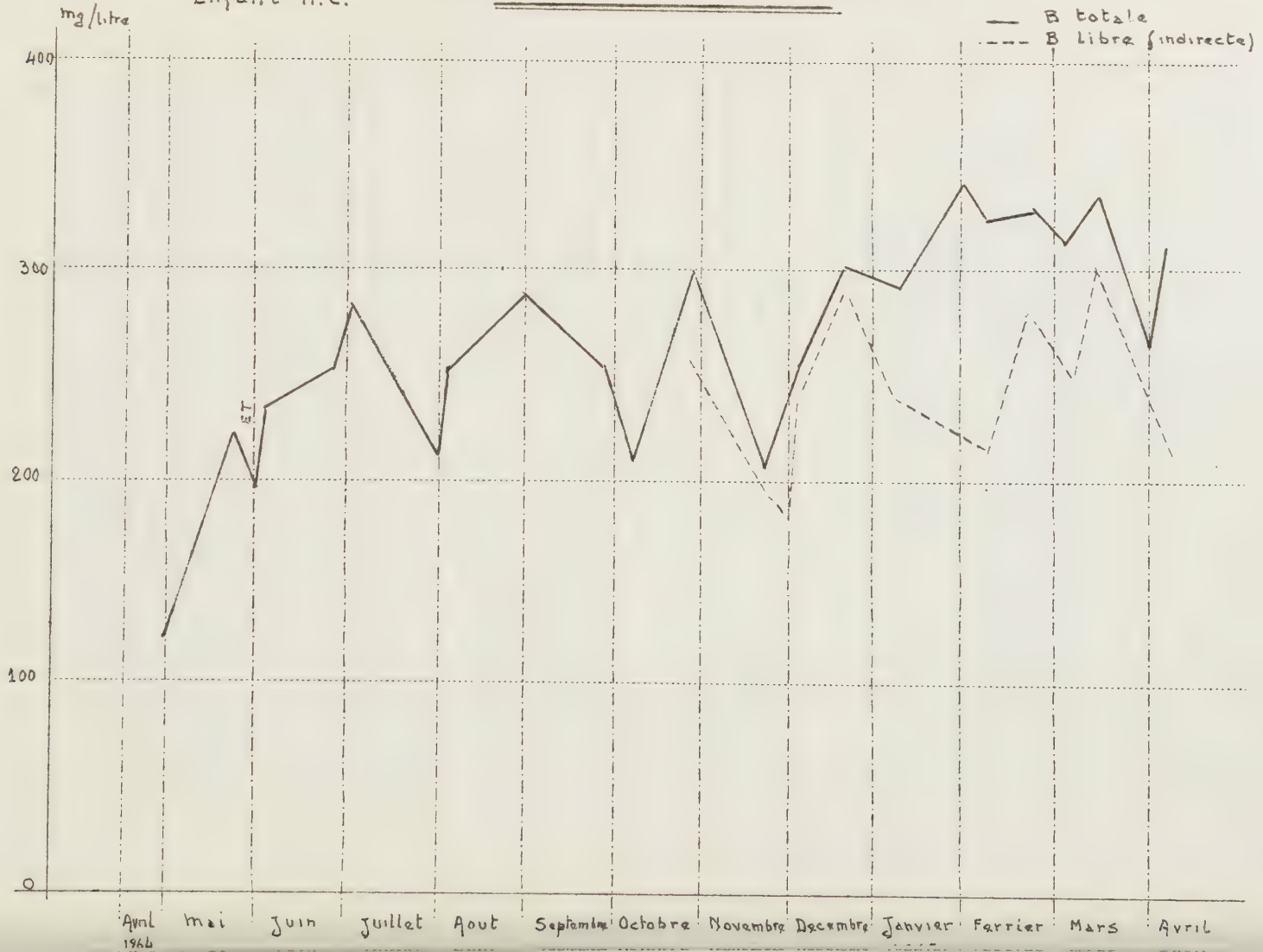
Le 9 Août 1964, il est envoyé à l'Ecole de Puériculture en vue d'une irradiation à la lumière bleue qui débute le 11 Août. Les 12 et 13 Août, la température s'élève à 38°-40° probablement du fait de la chaleur dégagée par les lampes.

Grâce à l'éloignement de celles-ci, la température revient à 37° le 14 Août. Malheureusement, la photothérapie n'entraîne aucune baisse appréciable de la bilirubine libre, ainsi qu'en témoignent le tableau suivant et la courbe ci-contre : (Voir tableau 2)

Dates	Photothérapie (durée)	Bilirubine totale
11 - 8 - 65	8 h.	315 mg./l
12 - 8 - 65	18 h.	
13 - 8 - 65	8 h.	310 mg./l
14 - 8 - 65	12 h.	315 mg./l
15 - 8 - 65	18 h.	
16 - 8 - 65	20 h.	
17 - 8 - 65	8 h.	296 mg./l
18 - 8 - 65	18 h.	250 mg./l

COURBE DE BILIRUBINEMIE

Enfant H.C.



L'enfant revient dans le Service le 18 Août. Il pèse 5,625 kg. Son appétit est bon. Il est à six repas par jour de 160 grammes chacun. Le 20, sur les conseils du Pr ALISON, de l'Ecole de Puériculture, il est mis à 90 unités d'A.C.T.H. retard Endopancrine (15 unités par kg de poids et par jour) jusqu'au 27 Août. Ce traitement n'entraîne pas non plus d'amélioration notable.

Du 8 au 23 Septembre, l'état du malade s'aggrave: hyperthermie à 40°, crises convulsives, paroxysmes d'hypertonie avec attitude d'opisthotonos. Une paracentèse bilatérale pour otite et un traitement antibiotique de quelques jours l'améliorent rapidement.

Les séances de photothérapie sont reprises du 23 Octobre au 30 novembre 1964 et du 17 au 22 Février 1965. Elles semblent, cette fois, plus efficaces, puisque dans cette période, la bilirubinémie devient inférieure à 200 mg/litre (Voir courbe), ce qui nous permet de laisser sortir l'enfant le 25 Décembre 1964. Il pèse alors 7 600 kg et est âgé de 8 mois .

Il est de nouveau hospitalisé le 4 Janvier 1965. Son état général est satisfaisant. Il pèse 8 kg, mesure 69 cm ½. Son périmètre crânien est de 43 cm. Il tient sa tête et sourit à l'entourage. Mais le 11 Janvier 1965, il fait un clocher fébrile à 40°3. L'examen O.R.L. étant normal, on demande un cliché pulmonaire qui montre une opacité de la base gauche.

Un traitement par Pénicilline et Tétracycline ramène, en quelques jours, la température à la normale. Cependant, l'enfant reste très agité, hypertonique. Une ponction lombaire faite le 16 Janvier 1965 ramène un liquide céphalo-rachidien normal. Actuellement âgé de 18 mois, il présente une encéphalopathie très grave avec un très gros retard psycho-moteur. Sur un fond de rigidité permanente, surviennent des accès d'hypertonie et des crises convulsives spontanées ou déclenchées par des clochers fébriles dépassant parfois 40°.

En résumé, il s'agit d'un garçon, né à terme, de parents bien portants non consanguins, atteint depuis l'âge de trois jours d'un ictère cutanéo-muqueux intense, flamboyant, isolé, d'évolution chronique, compliqué de troubles nerveux depuis l'âge de six semaines, en rapport avec une hyperbilirubinémie libre permanente. Le diagnostic de maladie de CRIGLER-NAJJAR fut confirmé par la ponction biopsie qui montra une nette diminution de l'activité transférasique chez le malade, tandis que les épreuves de charge (chloramphénicol, cortisol) donnèrent des résultats contradictoires.

Nous allons maintenant procéder à l'étude clinique détaillée de la maladie.

ETUDE
DE LA
MALADIE

Nous envisagerons successivement :

- L'étiologie,
- L'étude clinique,
- L'évolution.

I.- ETIOLOGIE -

La Maladie de CRIGLER-NAJJAR est une affection rare. Nous en avons retrouvé 39 cas certains y compris notre observation personnelle (Voir le tableau).

Bien qu'elle semble relativement fréquente dans le bassin méditerranéen et notamment en Italie (MURANO 1960 - IAFUSCO, 1962 - COGOZZA et POMPONIO 1963), il n'y a pas de prédisposition raciale ; un cas même a été décrit chez une enfant noire (Whitington 1960).

Elle est familiale sauf dans notre observation, atteignant aussi bien le garçon que la fille, avec une légère prédominance pour celle-ci (19 filles pour 16 garçons, 2 cas non précisés). La répartition familiale est en faveur d'une transmission héréditaire sur un mode récessif autosomique.

II.- ETUDE CLINIQUE

Le tableau clinique associe dans la majorité des cas un ictère néonatal intense et permanent à d'importants troubles nerveux.

A. - L'ICTERE est l'élément clinique essentiel.

Sa date d'apparition coïncide habituellement avec celle de l'ictère physiologique : soit au troisième jour (12 fois sur 32 cas), soit au 2 ème jour (7 cas sur 32).

Il est parfois précoce, survenant dès le premier jour (CRIGLER et NAJJAR 1952) (CHILDS et NAJJAR 1956) (MURANO 1960 - ROSELLO 1961), quelquefois tardif : Sur 32 cas, il est apparu :

- trois fois au quatrième jour (CRIGLER-NAJJAR 1952 LELONG 1961)
- dix fois au huitième jour,
- une fois au quinzième jour (WHITINGTON 1960).

Il donne rapidement à la peau un aspect orangé flamboyant, proche de l'ictère physsiologique, par l'absence de pâleur, mais très différent des ictères néonataux hémolytiques plus pâles et des ictères malformatifs verdâtres.

Il est isolé : il n'y a pas de prurit, les urines ont une coloration normale, les selles sont fèncées avec souvent une dominance verdâtre. La rate n'est pas perceptible ; le foie peut être légèrement hypertrophié (4 cas sur 38). Il n'y a pas d'anémie, le taux des réticulocytes est normal. Parfois, cependant, à l'ictère peuvent s'associer :

- des troubles digestifs (anorexie, vomissements, CRIGLER et NAJJAR,1952)
- des infections des voies respiratoires (CRIGLER et NAJJAR, 1952) (CHILDS et NAJJAR, 1956)
- des altérations dentaires (caries, dents opalescentes, 3 cas sur 38).
- des dépôts pigmentaires sur la cornée (ROSENTHAL,1956).

Il est secondaire à une hyperbilirubinémie de type libre. Les dosages sanguins montrent, en effet, une augmentation rapide et considérable des taux sanguins de la bilirubine libre qui, en 10 à 15 jours, atteignent 2 0 à 30 mg % voire 40 mg% (CRIGLER et NAJJAR, 1952 - SCHWARTZ-TIENE, 1953). La concentration sanguine en bilirubine conjuguée reste normale ou s'élève modérément.

Cette hyperbilirubinémie est toujours isolée : la cholestérolémie est normale, la protidémie exceptionnellement abaissée (SCHWARTZ-TIENE 1953), la crase sanguine normale (sauf dans l'observation de SCHWARTZ-TIENE), les transaminases S G O T et S G P T peu élevées, les réactions de floculation normales ou modérément et irrégulièrement perturbées comme dans notre observation, les épreuves de sulfoconjugaison normales. Le tissu hépatique, prélevé par ponction biopsie, est peu ou pas modifié.

Somme toute, cet ictère est, au départ, rassurant, car bien peu différent de l'ictère physiologique néonatal. Mais, exception faite du cas de BERNHEIM où, après une première phase d'accentuation l'ictère a regressé, sans toutefois disparaître complètement, cet ictère fonce progressivement, la bilirubinémie dépasse très vite le seuil toxique de 20 mg % et, secondairement, apparaissent des troubles neurologiques.

B. - LES MANIFESTATIONS NERVEUSES sont pratiquement constantes (26 cas sur 39).

Secondaires à l'hyperbilirubinémie chronique, elles sont la traduction d'un "ictère nucléaire" ou encéphalopathie bilirubinique (ROSENTHAL). Elles apparaissent presque toujours au cours du premier trimestre de la vie (18 cas), parfois très tôt dès les premiers jours (7 cas), souvent plus tard au deuxième mois (7 cas), au troisième mois et même au quatrième mois (2 cas).

Cette apparition très étalée contraste avec la précocité constante de l'ictère nucléaire des hémolyses néonatales et du prématuré. ROSENTHAL a même signalé, en 1956, le cas d'un garçon de 5 ans, atteint, dès le troisième jour de la vie, d'un ictère intense et permanent (Bilirubine libre 19,5 à 33,9 mg % Bilirubine conjuguée 0,8 à 4,5 mg %) sans aucun signe d'hémolyse et dont les premiers troubles neurologiques ont été constatés à l'âge de trois ans (tremblements intentionnels, langage saccadé).

Deux ans plus tard seulement, surviennent des troubles de la marche.

On peut donc individualiser :

- des formes à ictères nucléaire précoce,
- des formes tardives, de symptomatologie souvent différente, représentant peut-être les séquelles d'une atteinte encéphalique passée inaperçue.
- des formes sans ictère nucléaire (13 cas sur 39).

L'aspect clinique de l'ictère nucléaire de la Maladie de CRIGLER-NAJJAR est proche de celui, bien connu, de l'incompatibilité materno-foetale.

Les premières manifestations en sont, le plus souvent, une hypertonie des muscles de la nuque qui s'accentue progressivement et rejette la tête en arrière. Quelquefois, c'est une apathie qui attire l'attention ou, au contraire, une agitation anormale, parfois des tremblements fibrillaires des extrémités, des myoclonies.

Dans un certain nombre de cas, le début est brutal, marqué de crises convulsives (CRIGLER et NAJJAR 1952 - CARBONEL JUANICO 1960 - SUGAR et SHAKER 1961), parfois à type de spasmes en flexion (SALVIOLI, 1962), un état de choc hyperthermique ou un coma rapidement mortel.

En dehors de ces dernières éventualités, dramatiques en quelques jours, le tableau se complète, associant des signes extrapyramidaux, des crises convulsives et des troubles de la marche.

L'hypertonie est habituelle (signalée dans 14 observations). De type extra-pyramidal, elle prédomine sur les muscles axiaux, entraînant une attitude en Opisthotonos, en "cor de chasse". Elle est moins importante au niveau des membres supérieurs, où elle se fait habituellement en flexion, et aux membres inférieurs, en extension. Elle est labile, très marquée certains jours où le corps se courbe en arc de cercle, réduite d'autres jours où le maintien de la tête est presque normal.

Dans un certain nombre d'observations, elle est absente : le tonus est alors, soit normal (ROSENTHAL PANIZON; COGOZZA, MURANO), soit diminué (CHAPTAL, LELONG) ou variable (SCHWARTZ - TIENE - MARTIN).

Ces troubles du tonus s'accompagnent presque toujours de mouvements anormaux, torsions lentes des extrémités des membres supérieurs d'aspect athétosique - (11 observations) tremblements des membres (4 observations) myoclonies (LELONG,1961-MARTIN, 1964), mouvements de piston de la langue. Il existe parfois un nystagmus horizontal (MOGGI MORI, BERNHEIM, SALVIOLI).

L'iris"en coucher de soleil", si commun au cours de l'ictère nucléaire des hémolyses, a été signalé une seule fois par BERNHEIM.

Les crises convulsives sont fréquentes (11 cas), alors qu'elles sont exceptionnelles au cours de l'ictère nucléaire des incompatibilités et du prématuré. Elles sont généralisées, récidivantes et cèdent mal aux sédatifs usuels.

L'altération de la conscience est de règle : l'enfant est inerte, apathique, indifférent à ce qui l'entoure.

Le retard psycho-moteur s'accuse rapidement. Cet état s'accompagne fréquemment de troubles neurovégétatifs graves (troubles de la régulation thermique, troubles de la déglutition, troubles respiratoires : apnées, irrégularités du rythme) qui peuvent être à l'origine de l'issue fatale. Par contre, les réflexes primaires sont généralement conservés.

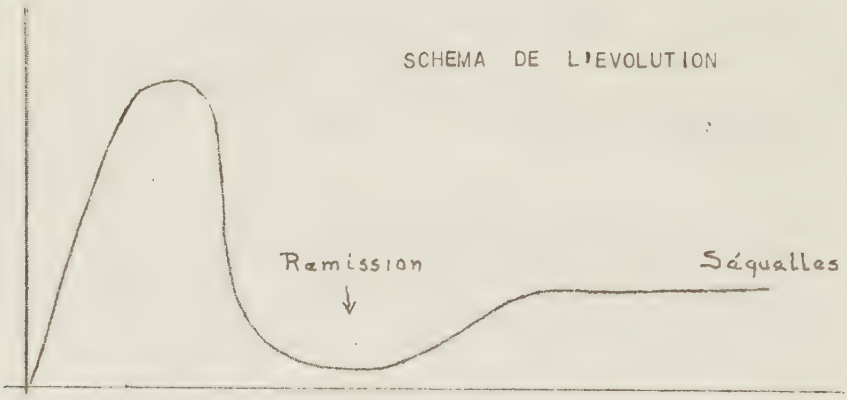
Les explorations apportent peu de précision à cet ensemble. Le fond d'oeil est en général normal ; parfois, les papilles sont décolorées à bords nets, entourées d'un liseré pigmentaire (BERNHEIM). NAJJAR a également signalé, chez un de ses malades, un aspect jaunâtre de la rétine. Le liquide céphalo-rachidien est xanthochromique, la bilirubinorachie ne fut dosée que dans l'observation de MOGGI-MORI (1962). Elle atteignait 4 mg par litre pour une bilirubinémie de 360 mg par litre.

Le L.C.R. est, par ailleurs, de composition normale. Une légère réaction lymphocytaire fut toutefois notée chez la malade de BERNHEIM. L'électroencéphalogramme est habituellement très perturbé, constitué d'ondes lentes, amples, polymorphes généralisées (LELONG, COGOZZA . observation personnelle) avec parfois des bouffées de pointes-ondes ou de polypointes (SALVIOLI). Dans l'observation de BERNHEIM, il était normal en dehors des crises convulsives.

L'évolution, désastreuse dans la majorité des cas, se fait généralement en deux étapes :

- les troubles végétatifs s'atténuent ou même disparaissent en une quinzaine de jours, tandis que l'état général du malade paraît s'améliorer,

- mais, vers le 4ème/6ème mois, réapparaissent des troubles neurologiques, cette fois définitifs, constituent les séquelles de la maladie (Syndrome pyramidal ou cérébelleux, atteinte des nerfs crâniens, arriération mentale avec troubles de l'affectivité, surdité signalée par JERVIS en 1959 ou simple hypoacousie (SUGAR).



La mort survient à plus ou moins brève échéance, dans la plupart des cas. BERNHEIM avait déjà signalé 15 décès sur 26 cas. Sur les 2 6 cas certains d'Ictère nucléaire que nous avons trouvés, 5 étaient encore vivants au moment de la publication, 20 sont morts rapidement, au cours de la première année (17 obs.) ou de la deuxième année (3 obs.).
Un seul a survécu jusqu'à l'âge de 44 ans (JERVIS).

L'examen anatomique du cerveau n'a été réalisé que deux fois : chez un nourrisson de deux mois, par MARTIN, qui n'a trouvé qu'une imprégnation biliaire du cerveau, et chez une femme de 44 ans par JERVIS , qui a constaté des lésions de dégénérescence neuro-cellulaire avec démyélinisation et prolifération gliale, sans pigmentation biliaire, siégeant au niveau du pallidum, du putamen, des noyaux hypothalamiques, des noyaux rouges et des hémisphères cérébelleux.

Dans un nombre non négligeable de cas (13 sur 39), l'enfant est resté, malgré une bilirubinémie élevée, exempt de toute altération nerveuse. En effet, "l'ictère nucléaire , au cours de l'évolution de la Maladie de CRIGLER-NAJJAR, est une éventualité fréquente mais non constante" (BABINI). L'analyse des observations n'apporte aucune explication satisfaisante. Certes, dans l'observation de ROSELLO, la bilirubinémie n'a pas dépassé 16 mg %. Deux exsanguino-transfusions suivies de corticothérapie ont permis une régression complète de l'ictère en quinze jours. Cette évolution heureuse et surprenante, ROSELLO l'explique en émettant l'hypothèse qu'il ne s'agirait que d'une forme hétérozygote. POMPONIO rapporte de même l'histoire d'un nourrisson atteint au deuxième jour d'un ictère rapidement intense. La bilirubinémie, après avoir atteint 16,43 mg %, s'est effondrée sous l'influence de la prednisone et de l'acide thioctique. Le malade de IAFUSCO est mort au quinzième jour avant d'avoir constitué un ictère nucléaire clinique et même anatomique (absence d'imprégnation biliaire des noyaux gris centraux), ce qui reste compatible avec le caractère tardif des troubles neurologiques au cours de la maladie de CRIGLER-NAJJAR. Mais les observations de NAJJAR et SUGAR sont troublantes : antécédents familiaux indiscutables, hyperbilirubinémie élevée (20 à 30 mg %) et permanente, absence d'altération des fonctions hépatiques, aucun signe d'hémolyse. Or, les deux malades de NAJJAR sont absolument exempts d'anomalie neurologique après un recul de 2 et 5 ans ; celui de SUGAR n'a, à l'âge de 20 ans, qu'une discrète hypoacousie remarquée depuis la septième année.

III.- EVOLUTION

Elle est très grave dans l'ensemble qu'il y ait ou non ictère nucléaire.

Ainsi le malade de CRIGLER et NAJJAR, celui de IAFUSCO sont décédés malgré l'absence de troubles nerveux.

Sur 39 cas, on ne note que 4 "guérisons" (cas de CRIGLER et NAJJAR repris par CHILDS, de CARBONNELL JUANICO, de ROSELLO, de POMPONIO. En fait, dans l'observation de CARBONNELL JUANICO (1960), il s'agirait, non d'une maladie de CRIGLER-NAJJAR vraie, mais d'un défaut familial transitoire de la conjugaison glycuronique (le père de la malade et trois autres de ses enfants ayant également été atteints d'ictère néonataux intenses).

Les autres cas pourraient correspondre à des formes hétérozygotes dans lesquelles la capacité de glycuro-conjugaison est simplement diminuée, ce qui a permis, d'une part, de franchir le cap critique, grâce à une ou deux exsanguino-transfusions, d'autre part, de "stimuler" l'activité transférasique résiduelle par les cortisoniques. Dans toutes les autres observations (1) - 22 sur 39 - le décès est survenu entre le troisième jour et le dix-huitième mois de la vie :

- soit au cours de l'évolution d'un ictère nucléaire,
- soit dans un tableau d'hyperthermie de cause obscure de déshydratation ou d'infections respiratoires (CRIGLER et NAJJAR).

Dans un cas de CRIGLER et NAJJAR (1959) la température centrale atteignit 43° au 29ème jour de la vie. Ces épisodes fébriles semblent bien être d'origine centrale puisqu'ils répondent mieux aux sédatifs qu'aux antibiotiques. L'évolution la plus prolongée est celle de la malade de JERVIS décédée à 44 ans de bronchopneumonie.

---

(1) dans 13 observations, l'évolution n'est pas précisée.

BIOLOGIE ET PHYSIO - PATHOLOGIE

Avant d'entreprendre l'étude physiopathologique et pathogènique de la maladie, nous ferons un rappel du métabolisme de la bilirubine.

I.- LE MÉTABOLISME DE LA BILIRUBINE

On sait que la bilirubine plasmatique est le produit final de la dégradation de l'hémoglobine dans le système réticulo-histiocytaire de la rate et du foie.

Depuis 1916 (HYMANS VAN DEN BERGH et MULLER),on distingue deux types de bilirubine :

- la bilirubine "indirecte", pré-hépatique, dite encore libre, car non conjuguée à l'acide glycuronique, en fait liée aux globulines alpha 1 et alpha 2 et surtout à l'albumine (cénapse albumino bilirubinique).

Son taux normal est de 0,1 à 1 mg pour 100 cm3. Insoluble dans l'eau, soluble uniquement dans les graisses et leurs solvants (benzène, chloroforme), elle ne franchit jamais le filtre rénal même à concentration plasmatique élevée.

- la bilirubine "directe" ou conjuguée, formée, à l'intérieur des cellules hépatiques, par union d'un ou deux groupements carboxyles de sa molécule avec l'acide uridine diphosphoglycuronique grâce à un enzyme, la glycuronyltransférase, présent dans les microsomes des hépatocytes. Ces mono et diglycuronides de bilirubine acquièrent ainsi des propriétés nouvelles : hydrosolubilité et possibilité d'excrétion dans les voies biliaires.

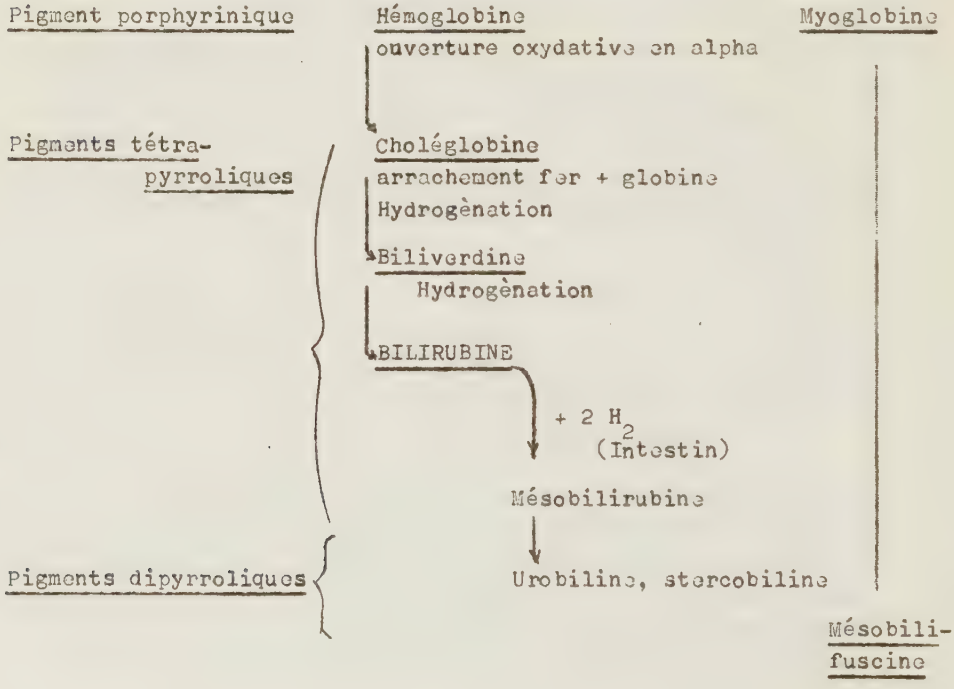
La glycuronyltransférase a aussi pour rôle de séparer de son nucléotide l'acide glycuronique. Celui-ci, dont le taux sanguin normal est inférieur à 6 mg %, la glycuronurie étant de 359 à 829 mg par 24 h., dérive du glucose par oxydation de sa fonction alcool primaire.

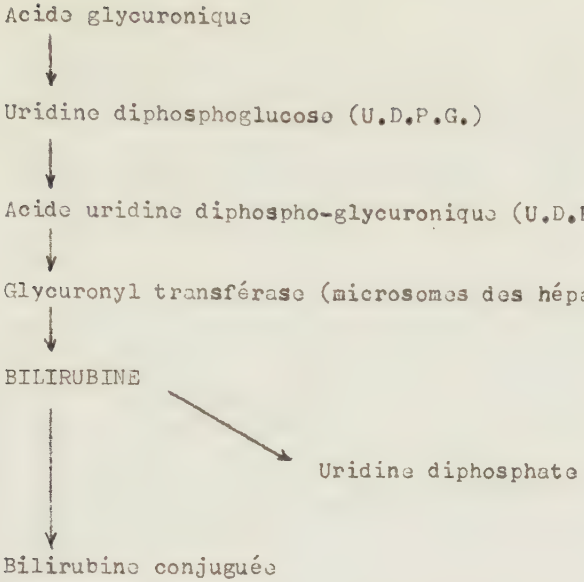
In vitro, la biosynthèse de la bilirubine conjuguée a été obtenue par incubation de la bilirubine cristallisée, d'acide uridine diphospho-glycuronique et de microsomes hépatiques.

Il existerait également une glycurotransférase extra-hépatique, notamment au niveau du rein et du tractus digestif, mais elle intervient pour une faible part, à l'état physiologique, dans l'excrétion du pigment biliaire.

La clearance hépatique de la bilirubine est de 2,3 ± 0,9 % (FAUVERT et BENHAMOU 1958). C'est la plus faible des clearances parenchymateuses du foie.

On peut donc schématiser de la façon suivante le métabolisme des pigments biliaires :





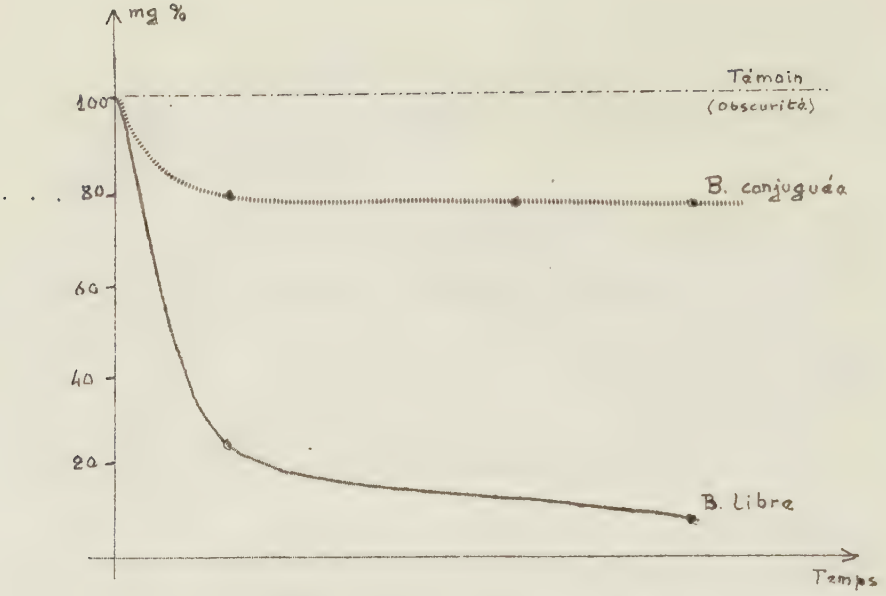
D'après ARIAS, le taux normal de la glycuronyl-transférase est de 221 ± 41, mais les unités ne sont pas précisées par l'auteur. L'activité de l'enzyme peut être jugée expérimentalement de plusieurs façons :

- IN VITRO, un fragment hépatique est broyé, homogénéisé et incubé en présence d'un récepteur dont le dérivé glycuroconjugué est aisément dosable (orthoamino-phénol , 4 méthyl umbelliférone). Les quantités conjuguées sont comparées à celles d'un témoin.

- IN VIVO, une dose de charge d'un médicament dont l'élimination se fait sous forme conjuguée, est administrée par voie buccale ou veineuse, puis dosée dans le sang et les urines. Nous étudierons plus loin en détail ces différentes méthodes d'exploration.

Des études plus récentes ont permis de compléter nos connaissances sur le métabolisme de la bilirubine.

En 1958, CREMER, PERRYMAN et RICHARDS ont montré que la bilirubine indirecte était deux à trois fois plus photosensible que la conjuguée, et se transformait en dérivés oxydés éliminables par le rein, et, notamment, en biliverdine. Ce fait est très important sur le plan thérapeutique puisqu'il est à l'origine de la photothérapie.



EFFET DE LA LUMIERE SOLAIRE

§ SUR LA BILIRUBINEMIE

Par ailleurs, en dehors de l'hémoglobine, il existerait d'autres sources de pigments biliaires : 11 % environ de la bilirubine auraient ainsi une origine non hémolytique : elle proviendrait, en particulier, d'une destruction intra-médullaire de certains érythroblastes, de la myoglobine, de certains enzymes (cytochromes, catalase, peroxydase (GRAY et collaborateurs - LONDON et collaborateurs) et surtout d'une transformation directe des porphyrines en bilirubine : c'est "l'hyperbilirubinémie par court circuit" ou shunt hyperbilirubinemia d'ISRAELS (1959). Un ictère de ce type, par surproduction de bilirubine d'origine non hémolytique, est également observé au cours des carences en Vitamine B 12 et notamment de l'anémie de BIERMER.

La neurotoxicité de la bilirubine libre, liée à sa liposolubilité, pourrait s'expliquer par un blocage des phénomènes enzymatiques présidant à la respiration cellulaire et notamment de la phosphorylation oxydative (anoxie histotoxique). Elle exerce d'ailleurs une action toxique sur d'autres organes (rein, pancréas) et sur les hépatocytes eux-mêmes (ARIAS).

La chromatographie en phase rétrograde a permis à COLE et LATHE de scinder la bilirubine directe en deux dérivés :

- le pigment I correspond au monoglycuronide. C'est en fait un complexe formé par une molécule de bilirubine et une molécule de Diglycuronide.

- le pigment II (diglycuronide), le plus hydrosoluble, constitue la fraction principale de la bile (25 % de pigment I - 75 % de pigment II). Chacun de ces pigments I et II peut être à son tour scindé en 2 azopigments A et B :

Bilirubine libre	Réaction Diazoïque 2 moléc; pigment A	R. VAN DEN BORGH indirecte
Pigment I	1 moléc. pigment A + " " B	directe monoglycuronide
Pigment II	2 moléc. pigment B	directe diglycuronide

Nous avons vu qu'il existait une activité transférasique en dehors du foie, notamment au niveau des reins (GRODSKY et CARBONE, 1957). Les travaux de BOLLMANN ont montré qu'en réalité, seul, le monoglycuronide de Bilirubine ou pigment I avait une synthèse extra-hépatique puisqu'il s'accumule dans le sang d'animaux hépatectomisés.

Enfin, on sait actuellement qu'il existe des dérivés non glycuroconjugués de la bilirubine, également hydrosolubles mais résistants aux alcalis et à la Bêta glycuronidase : conjugaison avec la taurine (JIRSA et coll. 1956), les acides biliaires, l'acide sulfurique (sulfate de Bilirubine : WATSON 1956). Mais aucun de ces produits n'a été retrouvé dans la bile.

Voici, en résumé, les différences essentielles entre la bilirubine directe et indirecte (bilirubine conjuguée et libre):

	B. conjuguée	B. libre
- Hydrosolubilité	+	-
- liposolubilité	-	+
- passage dans les urines	+	-
- présence dans la bile	+	-
- affinité pour le tissu nerveux	-	+
- photosensibilité	-	+
- migration chromatographique	rapide	lente

Après ce rappel du métabolisme des pigments biliaires, il nous faut situer la maladie de CRIGLER-NAJJAR dans le cadre général des ictères.

Suivant la nature du pigment en rétention, on peut distinguer :

- d'une part, les ictères à bilirubine libre, l'excès de bilirubine libre dans le plasma pouvant être dû, soit à une augmentation de sa production (hyperhémolyse), soit à une diminution de sa clearance suivant le rapport :

$$\text{Bilirubinémie} = \frac{\text{production de la bilirubine}}{\text{clearance de la bilirubine}}$$

Or, "le déficit en glycuronyltransférase entraîne une diminution considérable de la clearance hépatique de la bilirubine" (FAUVERT et BENHAMOU 1960).

Cependant, ainsi que nous le verrons plus loin, en l'absence de glycuroconjugaison, l'excrétion est, malgré tout, plus ou moins bien assurée par les voies métaboliques de suppléance et, en particulier, par le transfert direct du pigment du sang vers la lumière du tube digestif à travers la paroi intestinale.

- d'autre part, les ictères à bilirubine conjuguée.

Suivant le mécanisme, il existe quatre grands types d'ictère :

1. - LES ICTERES HEMOLYTIQUES ou l'hyperhémolyse qu'elle soit d'origine immunologique, qu'elle soit liée à une fragilité globulaire constitutionnelle, à une anomalie biochimique de l'hémoglobine, à un trouble enzymatique au niveau de l'érythrocyte ou à un toxique, entraîne une hyperbilirubinémie indirecte avec risque d'ictère nucléaire.

2 . - LES ICTERES OBSTRUCTIFS ou par malformation des voies biliaires où la rétention porte essentiellement sur la bilirubine directe ou conjuguée.

3. - LES ICTERES PAR HEPATITE d'origine infectieuse ou toxique.

4. - LES ICTERES METABOLIQUES enfin, où le trouble métabolique, rarement secondaire, est en général primitif.

L'hyperbilirubinémie est directe si la déficience porte sur l'excrétion de la bilirubine (Syndrome de ROTOR, de SPRINZ, de DUBIN-JOHNSON) indirecte en cas de diminution de l'activité transférasique, celle-ci pouvant être :

- transitoire (type Ictère "physiologique")
- permanente : c'est le cas de la maladie de CRIGLER-NAJJAR et de la cholémie familiale de GILBERT.

(Voir le tableau des principaux types d'Ictères à Bilirubine libre et la classification de SALAZAR de SOUZA).

II.- PHYSIO - PATHOLOGIE ET PATHOGÉNIE

La Maladie de CRIGLER-NAJJAR apparaît comme la forme la plus complète d'altération du mécanisme de la glycuro-conjugaison hépatique. L'anomalie biologique essentielle est représentée par l'augmentation importante, permanente et isolée, des taux sanguins de la bilirubine libre. Cette anomalie, restée sans explication dans les premières publications de CRIGLER et NAJJAR en 1952 et de SCHWARTZ TIENE en 1953, a été attribuée en 1957, par ARIAS, à un déficit complet de la conjugaison de la bilirubine.

Cette hypothèse a été confirmée quelques mois plus tard par CHILDS, SIDBURY, MIGEON et par PETERSON.

Nous envisagerons successivement la conjugaison de la bilirubine au cours de la Maladie de CRIGLER-NAJJAR et son exploration, puis la pathogènie.

A.- LA CONJUGAISON DE LA BILIRUBINE AU COURS DE LA MALADIE DE CRIGLER - NAJJAR

1. - TECHNIQUE D'EXPLORATION

Plusieurs méthodes permettent l'étude du métabolisme de la bilirubine au cours de la Maladie de CRIGLER-NAJJAR. Certaines sont simples et nécessitent un matériel peu important ; d'autres sont plus délicates.

Deux surtout permettent d'apprécier l'activité glycurotransférasique du foie :

- l'une directe, la ponction-biopsie hépatique permet, outre une étude histologique du parenchyme, un dosage de la glycuronyltransférase et des autres enzymes intervenant dans la glycuroconjugaison. Les substrats utilisés sont l'orthoaminophénol et la 4 méthyl-umbelliférone.
- l'autre indirecte : c'est le dosage des dérivés glycuroconjugués de certaines substances (dites "substances-tests") après traversée hépatique et administrées par voie orale ou parentérale. De leur capacité à se conjuguer avec l'acide glycuronique on déduit celle de la bilirubine. En fait, la glycuronyltransférase présente à l'égard du pigment biliaire une "spécialité réactionnelle" (A. CORNET 1964).

II.- DEFICIENCE DE L'EXCRETION DE LA BILIRUBINE

(Ictère pseudocholostatique - présence fréquente de pigment dans l'hépatocyte)

- ROTOR - MANAHAN - FLORENTIN — Ictère familial non hémolytique avec réaction de VAN DEN BERGH + DIRECTE
- DUBIN -JOHNSON : — Ictère chronique idiopathique avec pigment non identifié dans l'hépatocyte
- SPRINZ-NELSON : — Hyperbilirubinémie persistante non hémolytique avec pigment lipochrome.
- STRANSKI : — Ictère familial à bilirubinémie directe sans bilirubinémie.

TROUBLES METABOLIQUES INTERESSANT SECONDAIREMENT L'HEPATOCYTE

- Carence protéique, KWASHIORKOR
- Dyslipoïdose : GAUCHER - NIEMANN - PICK
- Fibrose kystique du pancréas
- Cystinose (exceptionnel)
- Galactosémie.

LES ICTERES METABOLIQUES (D'après SALAZAR de SOUZA, 1960)

TROUBLES METABOLIQUES PRIMITIFS DE L'HEPATOCYTE

(Hyperbilirubinémies congénitales)

I.- DIMINUTION DE L'ACTIVITE TRANSFERASIQUE

(absence de pigment dans l'hépatocyte)

Transitoire : - primitif : Ictère physiologique

- secondaire : ictère physiologique prolongé de l'hypothyroïdie

Permanente : (déficit constitutionnel)

- simple : cholémie familiale de GILBERT

- grave : Ictère familial congénital non hémolytique
avec ictère nucléaire (Maladie de CRIGLER-NAJJAR)

L'intérêt de ces épreuves de glycuroconjugaison ou épreuve de charge est de pouvoir être pratiquées par un grand nombre de sujets (malades, leurs ascendants et collatéraux ainsi que les témoins) permettant une étude statique de la glycuroconjugaison hépatique.

Le dosage se fait dans les urines et le plasma. Les substances utilisées sont nombreuses et les techniques extrêmement variées : on a, en général, recours à celle de CHILDS, SIDBURY et MIGEON (1959). Les produits les plus fréquemment administrés sont : le Cortisol C 14, l'Hydrocortisone et son premier métabolite hépatique : la tétra-hydrocortisone en solution éthanolique à raison de 1 mg par kilog de poids en perfusion intraveineuse de 30 minutes ; les échantillons de sang hépariné sont recueillis 40, 70 et 100 minutes après le début de la perfusion. On dose les 17 hydroxystéroïdes libres du plasma.

Le trichloréthanol : dérivé de l'hydrate de chloral par réduction, est oxydé dans l'organisme en acide trichloracétique et excrété par la bile et les urines sous forme de glycuronide. On l'administre par voie orale à raison de 0,50 g à 0,75 g ou sous forme d'hydrate de chloral (0,75g).

On utilise également : le salicylate de soude en solution aqueuse qui a trois formes d'excrétion urinaire :

- acide salicylurique,
- glycuronide,
- fraction non conjuguée (0,50g. à 1g.)

Le Salicylamide (BARNIVILLE, 1959) est une substance non toxique qui, comme la bilirubine, est liée à l'albumine plasmatique et entièrement conjuguée à l'acide glycuronique au niveau du foie (GOODMAN et GILMAN, 1955). WATTIEZ, VIS et HENRY ont utilisé l'acétanilide comme accepteur d'acide glycuronide (1961). Cette substance se transforme dans l'organisme d'une part en aniline, d'autre part , en N-acétylparaaminophénol, celui-ci étant excrété dans les urines sous forme d'un dérivé glycuroné. Après ingestion de 10 mg d'acétanilide par kg de poids et recueil des urines de 24 heures, le N-acétylparaaminophénol est extrait dans l'éther, hydrolysé par la bêta glycuronidase, puis dosé au spectrophotomètre.

Deux chercheurs hongrois, SZABO et EBREY ont eu recours, en 1963, au test au menthol pour l'étude de la transmission génétique du syndrome. Le menthol est, en effet, normalement conjugué à 100 % chez l'homme et présente, de ce fait, un intérêt majeur pour l'étude et le dépistage des hétérozygotes. L'épreuve consiste à absorber à jeun 2 grammes de menthol, puis, dans les trente minutes suivantes, du thé légèrement sucré. Les urines sont recueillies toutes les heures pendant cinq heures. L'acide glycuronique est ensuite dosé selon la méthode de FISHMAN et GREEN au naphtorésorcinol.

Certains ont utilisé des antibiotiques (Chloramphénicol, novobiocine) o' le camphre (KLAIN, 1964). Chez le malade de ROSENTHAL a été pratiqué un test de synthèse de l'acide hippurique, test évaluant la capacité du foie à conjuguer l'acide benzoïque avec le glycocolle. Une heure après administration orale de 2 grammes de benzoate de soude, l'élimination urinaire d'acide hippurique n'a été que de 0,287 gramme. Ce sujet présentait donc un trouble global des mécanismes de conjugaison, et, par conséquent, de détoxication hépatique.

2. - RESULTATS ET DISCUSSION

a. - La fonction biliaire

La rétention de la bilirubine libre est bien dûe à un "barrage enzymatique" au niveau du foie, puisque la bilirubine d'un sujet atteint de maladie de CRIGLER-NAJJAR injectée à un sujet sain et normalement et rapidement métabolisée. Ainsi, ayant injecté 80 ml de plasma d'un malade pendant trente minutes et sous anticoagulant à un sujet non ictérique, ROSENTHAL et collaborateurs (1956) ont constaté chez le receveur par dosages à intervalles réguliers que, deux heures et demie après la fin de la perfusion, le taux de bilirubine était revenu à sa valeur antérieure.

Bilirubine en mg % :

	Totale	Libre	Conjuguée
avant épreuve	0,28	0,08	0,2
5' après	1,9	1,6	0,3
90' "	0,9	0,64	0,26
150' "	0,4	0,3	0,1

Inversement, l'injection intra-veineuse de la bilirubine pure met en évidence une élimination plus lente que normalement chez les sujets atteints d'ictère chronique congénital non hémolytique : c'est l'épreuve d'hyperbilirubinémie provoquée au test de tolérance à la bilirubine proposé par SUGAR; après injection intraveineuse de 50 mg de cette substance, cet auteur a observé chez le malade une rétention de 65 % à la quatrième heure et de 30 % à la huitième heure. Mais les résultats normaux ne sont pas fournis.

SCHMID, en 1963, a fait une étude plus précise du métabolisme de la bilirubine, au cours de la maladie : 8,26 mg de bilirubine marquée au carbone 14, diluée dans 14 ml d'une solution à 5 % d'albumine humaine, ont été injectés par voie veineuse à un enfant de 4 ans ½, ictérique depuis l'âge de trois jours (bilirubinémie totale entre 20 et 30 mg % avec une fraction conjuguée de 0,3 à 1 mg %).

Pendant les neuf jours suivants, les échantillons de sang de 4 ml chacun sont recueillis, d'abord tous les quarts d'heure, puis une fois par jour, enfin tous les deux jours. Sur 1,080 ml de plasma, il a trouvé :

- un "pool" circulant de bilirubine de 280 ml,
- un "pool total miscible" de 568 mg,
- une demi-vis de 156 heures,
- un "turn-over" de 60,1 mg par 24 heures.

Dans les selles (au bout de cinq jours) ont été retrouvés 82 % de la bilirubine injectée avec 28 % d'urobilinogène et moins de 10 % de mésobilifuschine. Il a également déterminé le "pool extravasculaire de la bilirubine", celle-ci ayant été retrouvée en grande partie dans le foie, les reins, les intestins et surtout le tissu adipeux.

Par ailleurs, chez cet enfant, la demi-vie de la bilirubine était deux à trois fois plus courte que celle de l'albumine à laquelle elle est fixée, ce qui tendrait à démontrer que la rétention anormale de la bilirubine libre est compensée par une destruction tissulaire du pigment à un rythme accéléré.

La bilirubine des malades atteints d'ictère chronique congénital non hémolytique a une structure spectrophotographique normale. Elle a les mêmes caractères physico-chimiques que celle des sujets sains ; isolée sous forme cristallisée, elle se présente sous forme de longues et fines aiguilles rhomboédriques. Après la naissance, son ascension est très rapide, suggérant une altération très importante de la glycuroconjugaison. Cette augmentation est encore plus nette après exsanguino-transfusion. Chez notre malade, la bilirubinémie oscillait entre 200 et 350 mg par litre avec une fraction libre prédominante (plus de 50 % de la bilirubine totale). Chez celui de LELONG, après une chute de 9 mg % secondaire à l'exsanguino-transfusion, elle est remontée à 23 mg % en 48 heures. Dans les 7 cas de CRIGLER et NAJJAR(1952), elle était comprise entre 150 et 400 mg par litre.

Voici les taux de bilirubine observés chez deux malades : une fillette noire de 20 mois (WHITINGTON) et un garçon blanc de 5 ans (ROSENTHAL).

	Dates	Bilirubine D (mg %)	Bilirubine T (mg %)
Observation de ROSENTHAL (1956)	4-4-55	0,8	20,3
	16-5-55	4,5	29,4
	31-5-55	2	35,9
Observation de WHITINGTON (1960)	13-6-57	2,2	25,7
	26-6-57	1,3	24,7
	14-2-58	0,2	20,1
	21-2-58	0,2	14
	3-4-58	0,5	20,4
	15-9-58	0,1	16,9
	14-4-59	0,4	22

D = Bilirubine directe (conjuguée)
T = Bilirubine totale

Nous avons constaté, à plusieurs reprises, un taux élevé de la bilirubine conjuguée dans le sang (2 à 5 mg %). Cette anomalie est encore signalée par CHIIDS et NAJJAR (1,6 à 2 mg %), ROSENTHAL (0,8 à 4,5 mg %), CARBONNELL JUANICO (2,5 mg %). Cette rétention est difficile à expliquer. ARIAS estime qu'il peut s'agir là d'un antefact dû au taux très élevé de la bilirubine libre.

Cependant, malgré la réduction de l'activité transférasique constatée notamment par CHIIDS (1956 et 1959) et PETERSON (1957), l'organisme reste capable d'éliminer à peu près correctement la bilirubine mais dans des délais plus longs que normalement.

Ainsi, dans l'expérience de SCHMID, une quantité importante de pigment (83 %) était éliminée par les reins et les fécès, tandis que les 17 % restants étaient détruits dans les tissus et les viscères. Ceci explique que, tout au long de l'évolution, les selles ne soient jamais décolorées ; elles sont même foncées, verdâtres. La recherche dans les selles de stercobiline et de bilirubine est positive. Cette bilirubine est tantôt conjuguée (cas personnel), tantôt libre (NOOGI-MORI), tantôt mixte.

SCHMID a insisté sur l'aspect incolore de la bile vésiculaire, mais toutes les autres observations (CHAPTAL, ROSENTHAL, WHITINGTON, SUGAR, notre malade) mentionnent un aspect normal de la vésicule. WHITINGTON l'a ponctionnée et a retiré un liquide vert foncé contenant 18 mg % de bilirubine conjuguée et 35 mg % de bilirubine totale, contre 50 à 1.000 mg % chez le sujet normal.

b. - Quant à l'activité transférasique du foie, elle est trouvée tantôt franchement diminuée (SCHMID - AXELROD - HAMMAKER - ROSENTHAL) voire nulle (LELONG - ALAGILLE), tantôt subnormale (BILLING et LATHE). Le foie lui-même est en général histologiquement normal ; dans tous les cas son architecture est conservée. On note parfois des thrombi biliaires dans les canalicules, des plages de fibrose périportale discrète, quelques foyers de cellules inflammatoires dans les espaces portes, mais aucun pigment intracelluleire ; parfois les hépatocytes ont des noyaux vacuolisés (CHILDS et NAJJAR, 1956 - ROSENTHAL 1956 - SUGAR 1961). Les épreuves fonctionnelles hépatiques sont le plus souvent normales ; légèrement perturbées dans 4 cas sur 38.

Tous les autres examens sont négatifs : absence de méliturie et d'agglutinines irrégulières, négativité des réactions sérologiques et des épreuves d'hémolyse.

Quant aux épreuves de charge, leurs résultats sont très divers et souvent contradictoires d'un auteur à l'autre. Ainsi, chez notre malade, nous avons pratiqué deux épreuves au chloramphénicol et une au cortisol marqué. La première épreuve au chloramphénicol a paradoxalement fourni un taux de glycuroconjugaison plus élevé chez le malade (30,7 %) que chez le témoin (20,9 %) mais, à la deuxième épreuve, ce taux n'était que de 13,24 % chez le malade contre 25,51 % chez le témoin.

Voici les résultats d'une épreuve de charge au cortisol pratiquée chez un malade de CHILDS et au trichlorethanol chez celui de CRIGLER et NAJJAR :

RADIOACTIVITE URINAIRE, 48 heures après injection de Cortisol 4 - C 14 (pourcentage de la dose administrée)

	MALADE	ADULTES NORMAUX
Total	88,5	88,08
Fraction libre	2,59	1,94
conjuguée	15,29	45,3

EXCRETION URINAIRE DE TRICHLORETHANOL, après ingestion orale

	Dose en grammes	Pourcentage de la dose excrétée dans les urines
J.D.H. (malade)	0,5	3,1
	0,75	2,2
	0,75 (Hydrate de Chloral)	5,5
M.C.H.) parents	0,8	13,9
J.S.H.)	0,8	6,2
témoin)	0,8	23,6

R. SCHMID (1963) a pratiqué chez son malade âgé de 8 mois une épreuve au N acétyl par aminophénol (10 mg par kg de poids en injection intra-veineuse).

Le pourcentage de la dose administrée retrouvée dans les urines au bout de six heures a été déterminé pour le N.A.P.A. libre, conjugué et total, chez le malade, ses parents, deux enfants témoins et des adultes normaux.

On note la faible élimination du dérivé conjugué chez le malade, comparée à celle des témoins.

	Age	Bilirubine (mg %)	N.A.P.A. libre	N.A.P.A. conjugué	N.A.P.A. total
Malade	8 mois	24,4	5,5	8,9	49,9
témoin (enfant)	8 mois	0,3	4,0	28,0	78,5
témoin (enfant)	8 mois	0,1	3,3	28,2	58,0
père du malade	32 ans	0,5	2,7	33,8	53,8
mère	28 ans	0,3	2,6	46,2	69,6
adultes normaux	-	0,6	2,4	33,3	59,5

Ainsi, dans l'ensemble, ces épreuves montrent une diminution de la glycuroconjugaison. Celle-ci reste toutefois conservée de façon notable dans la plupart des épreuves ; elle est même quelquefois normale (PETERSON, observation personnelle). Par contre, elle s'est révélée très altérée chez certains parents en dehors de toute rétention biliaire : dans l'observation de LELONG, en 1961, reprise par BOUQUIER dans sa thèse l'année suivante, la mère de la malade, bien que non ictérique et ayant une bilirubinémie inférieure à 5 mg par litre, avait un taux d'élimination du chloral et du chloramphénicol nettement pathologique (Voir tableau 3).

B.- PATHOGENIE

Nous envisagerons successivement la pathogènie de l'ictère puis celle des troubles nerveux.

1. - PATHOGENIE DE L'ICTERE

Déjà en 1937, GUNN, puis, en 1940 MALLOY et LOWENSTEIN avaient signalé chez des rats Wistar un ictère congénital non hémolytique. Ces animaux, qui accumulent dans leurs viscères et leurs humeurs de la bilirubine non conjuguée et excrètent peu ou pas de glycuronides de bilirubine, ont une activité transférasique faible ou nulle. L'hyperbilirubinémie indirecte, apparue quelques heures après la naissance, s'accentue dans les dix ou quinze premiers jours de la vie, puis se stabilise autour de 5 à 7 mg %.

Chez le nouveau-né humain, le système enzymatique du foie, qui permet la glycuroconjugaison, peut être altéré, mais cette altération est variable en intensité et en durée. Ainsi, dans l'ictère dit "physiologique", de même que dans l'ictère du prématuré, l'insuffisance enzymatique est transitoire et, en règle, modérée. On l'attribue à l'immaturité hépatique qui atteint son degré maximum chez le prématuré dont l'excrétion urinaire d'acide hexuronique, métabolite de l'acide glycuronique, est très basse (LACSON, 1957) ; chez le nouveau-né à terme, le pouvoir d'excrétion du foie vis-à-vis de la bilirubine représente seulement 1 à 2 % par rapport à celui de l'adulte, ainsi que l'on montré WEST, BROWN et ZUELZER en 1958.

En effet, la glycuronyltransférase et l'U.D.P.G. deshydrogénase n'apparaissent dans le foie foetal qu'en fin de grossesse. A la naissance, le foie de l'enfant ne contient que le 1/5 de la quantité d'enzyme présente chez l'adulte. Mais alors que, normalement, le taux redevient normal vers le 15°/20° jour de la vie, dans la maladie de CRIGLER-NAJJAR, l'absence ou l'insuffisance du système de glycuroconjugaison bilirubinique est définitive et entraîne un ictère irréversible.

E P R E U V E S a u C O R T I S O L

AUTEURS		VOIE	DOSE TOTALE	DOSE/K	Q E T	Q E L	Q E C	Q E C/Q E T
CHILDS	M	I.V.	175 mg	8 mg	88,5 %	2,59 %	15,29 %	17,4 %
	T	I.V.	82 mg	1,5 mg	88,08 %	1,94 %	45,3 %	51 %
BERNHEIM	M	P.O.	16 mg	4 mg	-	0,6 mg/L	1,1mg/L	64 %
	M	P.O.	id	id	-	0,125mg/L	0,875mg/L	87,5 %
	M	I.V.	4 mg	1 mg	-	0,12 mg/L	2,65mg/L	96 %
LELONG		I.V.	100 mg					
OBSER. PERSON.	M	P.O.	3 gr.	0,3 g	90 %	38 %	52 %	57 %
	T	P.O.	3 gr.	0,3 g.	80 %	20 %	60 %	75 %

N.B. - Les poids des enfants malades et des témoins ne sont jamais fournis ; nous les avons déduits très approximativement de l'âge de l'enfant au moment de l'épreuve.

M = Malade
T = Témoin

T A B L E A U N° 3

MORI	CHLORAM-PHENICOL	P.O.	250mg	25mg/K	19,3 %				QET = 88,8 %
SCHMID	N.ACETYL PA.PHENOL	I.V.	80mg	10mg/K	49,9	5,5	8,9	61 %	$\frac{QEC}{QET} = 87\ \%$
BERNHEIM	CORTISOL	P.O.	16 mg	4mg/K	-	0,6mg/L	1,1 mg/L	64%	
		P.O.	16 mg	4mg/K	-	0,125mg/L	0,875mg/L	87,5 %	
		I.V.	4 mg	1mg/K	-	0,12mg/L	2,65 mg	96 %	
	TETRA-HYDRO-CORTISONE	I.V.	4 mg	1mg/K	(2)	(2)	(2)	(2)	
	SALICYLATE	P.O.	0,25 0,50	6,5mg/K 100mg/K	68mg			10-17 % 11 %	
LELONG	CHLORAL	P.O.	1 gm	200 mg/K	63,3mg	42,50	10,8	17 %	$\frac{QEC}{QET} = 51\ \%$
	CHLORAM-PHENICOL	P.O.	250mg	50 mg/K	225 X	225 X			$\frac{QEC}{QET} = 40\ \%$
	CORTISOL	I.V.	100 mg						

T A B L E A U 3 (suite)

AUTEURS	SUBSTANCE	VOIE	DOSE TOTALE	DOSE/K.	Q E T	Q E L	Q E C.	QEC/QET	T E M O I N S
CHILDS	CORTISOL RA	I.V.	175 mg	8mg(L)	88,5 %	2,59 %	15,29 %	17,4 %	QEC/QET 51 %
	TETRA-HYDRO-CORTISONE	I.V.	2C mg	1mg(K)	(2)	(2)	(2)	(2)	
	TRICHLO-RETHANOL	P.O.	0,5gm	50 mg(K	3,1 %				QET = 23,5 %
		P.O.	,75gm	5 mg (K	2,2 %				
	CHLORAL	P.O.	0,75	5C mg(K	5,5 %				
	SALICY-LATE	P.O.	0,50gm	26 mg	47,75 %	26,45	0,75 %	1,5 %	$\frac{QEC}{QET}$ = 21,5 %
		P.O.	1gm	50 mg	41,72 %	20,2 %	5,98 %	14,5 %	$\frac{QEC}{QET}$ = 3 %
PETERSON	TETRA-HYDRO-CORTISONE	I.V.	2 mg	1 mg/K		5 %	1 %	66 %	$\frac{QEC}{QET}$ = 7 %
MOGGI-									

Cependant, malgré la persistance du barrage hépatique d'une part, de l'hémolyse physiologique d'autre part, la bilirubine, après une phase d'ascension, semble se stabiliser "en plateau". L'excrétion du stercobilinogène fécal est à peu près normale : la bile de ces malades contient, comme nous l'avons vu, un peu de bilirubine conjuguée et celle-ci représente une fraction non négligeable de la bilirubinémie totale.

Il faut donc supposer que la glycuroconjugaison, bien que très diminuée, n'est pas nulle ou que l'élévation extrême et prolongée du taux de la bilirubine libre parvient, à la longue à vaincre l'inertie d'un système enzymatique devenu incapable de fonctionner tant que la bilirubinemie est à un niveau physiologique (ainsi, dans le diabète sucré, l'utilisation cellulaire du glucose n'est devenu possible qu'au prix d'une hyperglycémie permanente).

On remarque, en effet, que la conjugaison de la bilirubine semble presque entièrement bloquée aux basses concentrations d'où le bond observé après la naissance et surtout après exsanguino-transfusion. Plus on cherche à faire baisser le taux de la bilirubinémie, plus elle remonte ensuite rapidement, puisque c'est seulement lorsque la bilirubinémie est élevée (20 à 30 mg %) que la glycuroconjugaison et, par conséquent, l'élimination de la bilirubine peuvent s'effectuer à peu près normalement : le taux de bilirubine reste alors stable (ainsi qu'il est signalé dans toutes les observations), les selles sont foncées, la bile presque normale.

En d'autres termes, à partir d'un taux "normal", la bilirubinémie va s'élever jusqu'à ce que la conjugaison du pigment devienne possible. Dès que le niveau efficace est atteint, elle se maintient au taux qui permet une excrétion biliaire satisfaisante bien que très diminuée par rapport à celle du sujet normal.

Le ralentissement de l'activité de la glycuronyl transférase devient, de ce fait, un phénomène secondaire et la maladie de CEIGLER-NAJJAR pourrait davantage être considérée comme une augmentation considérable et permanente du seuil de glycuroconjugaison de la bilirubinémie libre.

Cette explication physiopathologique avait déjà été envisagée par CHILDS et NAJJAR en 1956 : "L'enzyme, quoique déficient, est capable de fonctionner convenablement à condition qu'une charge suffisante de bilirubine parvienne au foie. Dans ces conditions, la bilirubine est excrétée à un taux normal, mais seulement en présence d'une forte accumulation du pigment dans le sang". (Pediatrics, 1956, 18, page 369).

Cette hypothèse rejoint tout à fait la conception de la maladie de GILBERT proposée par BAMATTER et VARONIER en 1962, sur laquelle nous reviendrons.

Reste à expliquer cette élévation du seuil de la conjugaison bilirubinique. Peut-être est-elle dûe à l'apparition de voies métaboliques de suppléance localisées au foie ou à d'autres organes. L'absence ou la diminution de la glycuronyltransférase hépatique "normale" aboutirait à la mise en activité de systèmes enzymatiques de relais, capables de conjuguer la bilirubine, mais seulement lorsque celle-ci a atteint des concentrations élevées.

On sait aussi qu'il existe une conjugaison extra-hépatique de la bilirubine (rein, tube digestif), insignifiante certes à l'état physiologique, mais qui, dans certains cas, peut prendre une grande importance. Surtout, des études faites avec la bilirubine marquée au carbone 14, ont révélé un transfert du pigment du sang vers la lumière intestinale et inversement. Ce phénomène, qui, ainsi que nous le verrons, est à la base d'une tentative thérapeutique, influence grandement la bilirubinemie totale et le "pool miscible" de bilirubine, c'est-à-dire la quantité totale de pigment stockée dans les secteurs vasculaires et interstitiels (R.A. ULSTROM 1964).

Enfin, le système enzymatique intra-cellulaire peut être normal et, seule, la pénétration du pigment dans la cellule serait entravée,, le "barrage" se situant, non au niveau des enzymes, mais dès l'entrée de la cellule. Là encore, cette hypothèse a été confirmée, mais à l'heure actuelle, seulement dans la maladie de GILBERT.

Ainsi s'expliqueraient les résultats contradictoires des épreuves de glycuroconjugaison médicamenteuse; d'une part, le pouvoir de pénétration cellulaire des différentes substances utilisées pouvant être très variable et fort différent de celui de la bilirubine libre ; d'autre part, il y aurait plusieurs glycuronyltransférases dont certaines seulement seraient spécifiques de la bilirubine (D. ALAGILLE, 1965).

Certaines substances inhibent in vivo et in vitro la glycuronyltransférase. Outre la novobiocine, dont l'administration à des nouveaux-nés atteints de staphylococcie a entraîné une augmentation de la bilirubinémie (LOKIETZ - DOWBEN et HSIA, 1963), trois hormones, présentes dans le sérum de la femme enceinte ont une activité inhibitrice : ce sont le pregnandiol, l'allopregnandiol et le pregnenolone. Pour LATHE et WALKER, un agent inhibiteur peut-être un stéroïde, passerait, durant la grossesse, du sang de la mère au foetus à travers le placenta : il agirait en diminuant la perméabilité de l'hépatocyte à la bilirubine ou à son glycuronide.

2 . - PATHOGENIE DES TROUBLES NERVEUX

Chez les rats Wistar atteints d'ictère congénital non hémolytique, les premiers signes d'atteinte nerveuse apparaissent en moyenne au dixième jour de la vie. Ils ne s'observent cependant que dans 58 % des cas : la proportion est donc moins élevée que dans la maladie humaine. Fait important, chez tous les rats sacrifiés avant l'âge de deux jours, les cerveaux étaient histologiquement normaux et non pigmentés. L'ictère nucléaire, défini anatomiquement par la coloration jaune du cerveau persistant après la fixation dans 10 % de formol ne fut jamais constaté avant l'âge de 4 jours. Sur 735 rats ictériques non traités, le taux de mortalité pendant le premier mois de la vie, oscilla entre 25 et 80 %. L'étude anatomo-pathologique de l'encéphale révéla des signes de dégénérescence des cellules nerveuses : pycnose, apparition de granulations intra-cytoplasmiques, minime réaction gliale.

La bilirubine libre, en excès dans le sang, étant liposoluble, se fixe sur les phospholipides du tissu cérébral, déterminant, soit une véritable encéphalopathie, soit un "ictère nucléaire", si elle se localise préférentiellement sur les noyaux gris de la base (putamen, thalamus, noyaux sous-thélamiques, noyau caudé, locus niger, noyau dentelé, olives bulbaires). Leur imprégnation biliaire est à distinguer de la simple coloration jaune du cerveau et de ses enveloppes, de règle chez tout ictérique (SCHMORL, 1904).

Le rôle de la bilirubine indirecte dans la genèse de ces lésions nerveuses a été prouvé grâce à son spectre d'absorption caractéristique (460 mus) retrouvé au niveau du cerveau (WATERS, RICHERT et RAWSON,1954).

D'autre part, aussi bien dans la maladie humaine que dans la maladie animale, un intervalle libre est constaté entre la survenue de l'ictère et celle des lésions nerveuses. Dans les cas d'apparition très précoce, il s'agirait d'une forme majeure, l'incapacité du foie à conjuguer la bilirubine étant liée à l'absence de matériel enzymatique ou à l'élévation extrême du seuil de conjugaison. D'une manière générale, c'est le placenta et le foie maternel qui, durant toute la vie intra-utérine, assurent la conjugaison et l'excrétion de la bilirubine foetale. Ainsi s'expliqueraient les intervalles libres parfois très prolongés observés après la naissance, l'enfant continuant à bénéficier de l'épuration placentaire.

Alors que dans la maladie hémolytique, les troubles nerveux surviennent en moyenne entre le deuxième et le cinquième jour de la vie, dans la maladie de CRIGLER-NAJJAR, ils s'observent rarement avant la sixième semaine ou même avant le troisième ou quatrième mois. Tout se passe comme si le système nerveux central opposait, malgré une bilirubine élevée en permanence, une "barrière" efficace à la pénétration du pigment. Cette barrière hémocérébrale ou hémoencéphalique, qu'il faut distinguer de la barrière hémoméningée, est la résistance qu'oppose l'endothelium des capillaires de l'encéphale au passage de certaines substances introduites dans la circulation ou présentes à l'état physiologique dans le sang.

Ainsi, bien qu'elle ne soit plus perméable à la bilirubine vers le 15ème-20ème jour de la vie, on peut admettre que "la pression exercée par l'hyperbilirubinémie chronique est susceptible de vaincre à la longue la résistance de la barrière hémocérébrale" (NEIMANN,1959), de "forcer" les capillaires cérébraux.

En effet, dans la maladie hémolytique, l'hyperbilirubinémie franche, brutale, inonde les cellules nerveuses, entraîne leur sidération fonctionnelle, crée des lésions aigües, évolutives. Cliniquement, prédominent des troubles végétatifs, (troubles du rythme respiratoire, de la déglutition, de la régulation thermique). Anatomiquement s'observe un oedème cérébral avec congestion vasculaire intense. Souvent même l'imprégnation biliaire n'a pas le temps de se produire.

Dans l'ictère chronique congénital, au contraire cette phase de "sidération" n'existe pas car la bilirubinémie, qui s'élève plus progressivement, par paliers, n'atteint les seuils toxiques qu'en une dizaine de jours. Ici, ce sont les crises convulsives, les mouvements anormaux, les troubles du tonus qui dominent le tableau clinique. L'hyperbilirubinémie, chronique, progressive, détruit peu à peu les enzymes cellulaires, ce qui explique les délais parfois très longs observés avant que n'apparaissent les troubles nerveux.

Particulièrement intéressante est l'observation de ROSENTHAL, dans laquelle des troubles cérébelleux (tremblement intentionnel, parole scandée, trouble de la démarche) sont survenus chez le malade trois ans après le début de l'ictère. Certes, il peut s'agir d'une association fortuite, le syndrome dérébelleux pouvant être étranger à la maladie. Néanmoins, il est possible d'accuser soit une altération précoce du cervelet, au cours des premiers mois, et qui s'est extériorisée beaucoup plus tard, soit une rupture accidentelle secondaire de la barrière hémocérébrale, cette "perméabilisation" tardive pouvant être due à une agression toxique microbienne ou virale.

L'encéphalopathie bilirubinique se présente donc sous deux aspects :

- une phase aigüe, véritable "encéphalite" où prédominent les troubles végétatifs,
- une phase chronique ou sequellaire, constituée avant tout par des troubles du tonus, des troubles moteurs (syndrome pyramidal ou extra-pyramidal, syndrome cérébelleux).

Après avoir provoqué un "orage vasomoteur" cérébral, le pigment se fixe ensuite de manière irréversible sur les neurones et, surtout, les formations grises de la base. C'est là le véritable ictère nucléaire observé à l'état pur dans la maladie de CRIGLER-NAJJAR. Cette interprétation se trouve confirmée par le fait que, dans celle-ci, les troubles nerveux ont une apparition retardée. Le malade de IAFUS CO est mort au quinzième jour avant d'avoir constitué un ictère nucléaire clinique et même anatomique. Certes, il est des cas de survenue précoce (trois premiers jours de la vie). Mais l'enzymopathie hépatique existant également chez le foetus, on peut admettre que, dans ce cas, la glycuronyltransférase placentaire, elle-même, est déficiente, de sorte que les dégâts neurologiques doivent commencer à se constituer bien avant la naissance.

Dans un nombre non négligeable de cas enfin, l'enfant est resté indemne de toute atteinte nerveuse malgré la bilirubinémie élevée (NAJJAR, CHILDS, ROSELLO).

Cette variabilité dans la date de survenue, la gravité et l'existence même de ces troubles nerveux s'expliquent par les nombreux facteurs qui viennent modifier la perméabilité de la barrière hémoencéphalique, le plus souvent en la diminuant. Ce sont notamment :

- l'infection (ZUELZER, 1950 - SACREZ et FRUHLING 1952)
- l'anoxie ou, au contraire, la suroxygénation,
- les enfants nés de mère diabètique ou hypothyroïdienne,
- l'hypoglycémie (GERRARD, 1957),
- l'administration de sulfamides tels la Gantrisine ou de vitamine K 1 (CARBONNELL- JUANICO, 1961).

En 1958, GORTEN et SHEAR ont révélé le rôle de l'hyperammoniémie : l'hyperbilirubinémie indirecte, entraînant une diminution des fonctions hépatiques, élève l'ammoniémie. L'ammoniaque en excès diminue le métabolisme des cellules nerveuses et augmente leur perméabilité à la bilirubine.

La toxicité propre de la bilirubine non conjuguée vis-à-vis des cellules nerveuses est elle-même très variable : en particulier, elle est accrue par l'immaturité des neurones.

En 1955, DAY, WATERS et BOWEN ont montré que la bilirubine inhibait la consommation d'oxygène du tissu cérébral chez le rat nouveau-né dans la proportion de 67 %, alors que le pourcentage d'inhibition n'était que de 22 % chez l'animal adulte.

D'autres pigments sanguins ("hemepigments" d'ABELSON) pourraient d'ailleurs intervenir dans la genèse de l'ictère nucléaire, peut-être pas directement, mais en augmentant le gradient de diffusion de la bilirubine des liquides intercellulaires vers les liquides intra-cellulaires.

Enfin, à un taux suffisamment élevé, la bilirubine indirecte devient toxique pour d'autres organes que le système nerveux central : lésions des tubes séminifères, de la rate (pulpe rouge et corpuscules de MALPIGHI), nécrose des papilles rénales, néphrite aiguë, lésions inflammatoires de la muqueuse digestive (BERNSTEIN et LANDING, 1962), hémorragie de la médullosurrénale (SCHNEEGANS, 1956), dégénérescence albuminoïde de l'hépatocyte (ERNSTER et ZETTERSTROM, 1957). ARIAS, étudiant au microscope électronique les hépatocytes de rats ictériques, a trouvé à leurs niveaux de larges plages d'un réticulum endoplasmique d'aspect granuleux.

3° - RAPPORTS AVEC LA MALADIE DE GILBERT -

Génétique de la Maladie de CRIGLER-NAJJAR -

a.- RAPPORTS avec la MALADIE de GILBERT

C'est en 1900 que GILBERT et LEREBOULLET remarquèrent que certains sujets, ayant un taux de bilirubine élevé en permanence, avaient une grande tendance à réaliser un ictère discret. A ce qu'ils considéraient davantage comme un état que comme une maladie, ils donnèrent le nom de cholémie familiale.

Plus tard, KRARUP et ROHOLM démontrèrent sa transmission héréditaire sur un mode dominant. Connu également sous les noms de "ictère intermittent juvénile", dysfonctionnement hépatique constitutionnel, ictère familial non hémolytique, c'est un ictère acholurique, qui s'observe surtout chez les adolescents ou adultes jeunes de 15 à 25 ans.

Très discret, simple xanthochromie, parfois intermittent, souvent réduit à un subictère, il persiste pendant toute la vie du sujet, celui-ci menant une existence par ailleurs normale, se plaignant tout au plus d'asthénie, de troubles dyspeptiques banaux, d'une vague gêne sous-costale droite.

Le foie et la rate sont de volume et de consistance normaux. Il n'a jamais été constaté de trouble neurologique et le pronostic, tant immédiat que lointain, est toujours excellent.

La bilirubine sérique est, en général, modérément élevée, dépassant rarement 5 mg % ; les deux tiers sont libres. Cependant, ARIAS (1957) signale un malade de 43 ans ayant une bilirubinémie à 18,8 mg % tandis que SMADJA rapporte, dans sa thèse, le cas d'une jeune fille de 18 ans atteinte de maladie de GILBERT et dont la bilirubinémie atteignait 21,6 mg %

En 1963, GALAMBOS et Mac LAREN ont proposé, pour le diagnostic de la maladie, le test à l'iodipamide marqué à l'iode radio-actif. Alors que le test au Rose bengale marqué est, en règle, normal dans cette affection, ils ont constaté que la clearance hépatique de l'iodipamide, normalement de 27 %, était franchement diminuée chez les cinq malades qu'ils étudièrent (de - 9 % à + 4,1 %).

Pourtant, l'activité transférasique du foie est normale ou subnormale dans la maladie de GILBERT. Aussi, certains auteurs considèrent-ils qu'elle est dûe moins à un défaut de la glycuroconjugaison qu'à un trouble portant sur la captation de la bilirubine libre et sur son transport vers les microsomes de la cellule hépatique.

En effet, en 1963, G. SIMON et H.S. VARONIER ont étudié au microscope électronique le foie de malades atteints de cholémie familiale. Alors que le parenchyme hépatique paraissait normal sous le microscope optique (tout au plus existe-t-il une légère surcharge glycogènique), les lésions sont importantes au microscope électronique et portent avant tout sur le pôle vasculaire des hépatocytes, les cellules endothéliales sinusiennes et l'espace périsinusoïdien de DISSE : altération ou destruction complète de l'endothélium sinusien, diminution du nombre des microvillosités qui sont gonflées puis amputées au pôle vasculaire de la membrane. Cette membrane plasmatique peut être rompue, laissant s'écouler du matériel cytoplasmique qui s'accumule dans l'espace de DISSE. Il existe aussi une augmentation du nombre et de la taille des cellules de KUPFER ; elles contiennent des vésicules de pinocytose et des vacuoles de phagocytose.

Ces lésions sont analogues à celles observées par J.W. STEINER (American Journal of Pathology, 1961, 38, p. 411) après injection d'albumine humaine à des animaux préalablement immunisés. Elles sont en faveur d'un défaut d'absorption de la bilirubine libre par réduction du nombre des microvillosités, encombrement de l'espace de DISSE et disparition de l'A T P localisé sur la membrane cellulaire ainsi détruite (J.P. PERSIJN, 1961).

Or, nous avons vu, dans le chapitre sur la pathogènie, qu'une telle interprétation était tentante dans la maladie de CRIGLER-NAJJAR ; la transposition avait d'ailleurs été suggérée par SIMON et VARONIER. Elle ne peut malheureusement être encore affirmée en l'absence d'étude au microscope électronique dans cette maladie.

Quant à la cause même de la maladie de GILBERT, elle est encore inconnue. En 1950, H. HULT a décrit une cholémie familiale type GILBERT après hépatite virale. On sait en effet qu'une hyperbilirubinémie indirecte peut être secondaire à une atteinte virale de l'hépatocyte ("hyperbilirubinémie indirecte post-hépatitique de KALK-WILDHIRT). En fait, il est difficile d'admettre qu'une atteinte virale du parenchyme hépatique puisse se transmettre héréditairement.

Voici un tableau résumant et comparant les caractères des deux maladies :

(voir au verso)

	CRIGLER-NAJJAR	GILBERT
Hérédité	Récessive	Dominante
Ictère	(- Précoce (- Intense	(- Tardif (- Modéré
Urines	Claires	Claires
Selles	Colorées	Colorées
Signes nucléaires	Constants (précoces ou tardifs)	Absents
Hémolyse	0	0
Bilirubine	indirecte (10-44 mg %)	indirecte (2-15 mg %)
Sterco-fécal	normal ou diminué	normal ou diminué
Fonctions hépatiques	normales	normales
B.S.P.	normal	normal
Epreuves de glycuro-conjugaison	toutes pathologiques	normales
Enzymes manquants	- transférase glycuronique spécifique de la bilirubine - autres transférases glycuroniques	transférase glycuronique spécifique de la bilirubine

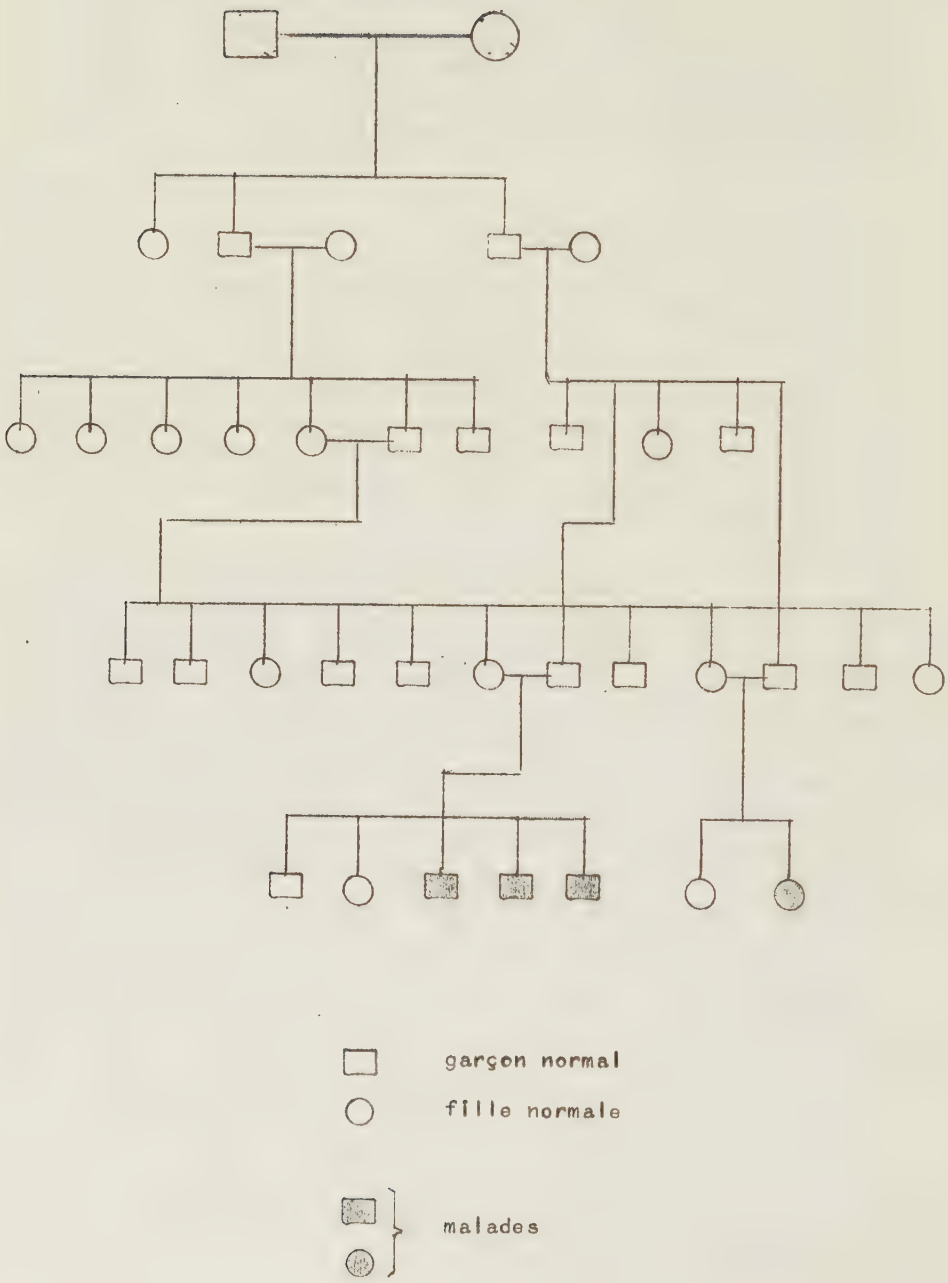
(D'après D. ALAGILLE, Revue Française d'études cliniques et biologiques, avril 1965)

Ainsi, caractérisée par une élévation modérée de la bilirubien libre, la bonne conservation habituelle de l'état général et l'absence d'encéphalopathie, la maladie de GILBERT est classiquement considérée comme la forme mineure, atténuée et à transmission dominante de la maladie de CRIGLER-NAJJAR : la rencontre des deux gènes chez un même individu pourrait alors réaliser la forme majeure. Malheureusement, l'étude des observations publiées jusqu'à présent est décevante à cet égard.

b. - GENETIQUE DE LA MALADIE DE CRIGLER-NAJJAR

Dans l'ensemble, les caractères familiaux de la maladie sont retrouvés dans plus de la moitié des cas. Plusieurs éléments d'une même fratrie peuvent être atteints. Le gène responsable de la maladie est récessif quant à l'ictère mais présente une dominance incomplète pour la glycuroconjugaison des substances test (SHAKER, EL ALFI, HATHOUT, 1961).

Ainsi le cousin du malade de ROSENTHAL est décédé à quatre semaines dans un tableau associant ictère et atteinte du système nerveux central. Le frère d'un des malades de CRIGLER et NAJJAR (J.R.H.) est décédé d'un ictère à l'âge de 26 jours. Le cas du malade J.D.H., publié pour la première fois par ces auteurs en 1952, puis repris par CHILDS et NAJJAR quatre ans plus tard, est particulièrement suggestif : les parents sont cousins germains; le malade est le cinquième enfant ; deux autres enfants de la fratrie sont décédés dans les mêmes conditions respectivement au 26ème et au 18 ème jour. Une cousine du malade est également atteinte ; ses parents sont aussi consanguins.


garçon normal
fille normale
malades

Dans notre observation, la cousine du malade Hervé C. avait également présenté un ictère néonatal prolongé.

CHAPTAL et collaborateurs rapportent le cas de quatre enfants d'une même famille et qui ont tous eu un ictère sévère et prolongé avec atteinte du système nerveux central, le décès étant survenu dans le courant du premier mois.

Dans une observation de PANIZON (1960), les parents consanguins, originaires d'un village de SARDAIGNE, ont eu trois filles qui, toutes, présentèrent un ictère néonatal entre le 2ème et le 4ème jour de la vie, compliqué de lésions neurologiques qui entrainèrent la mort à 17, 5 et 10 mois.

Par contre, les parents sont rarement atteints de maladie de GILBERT. Elle est toutefois signalée dans trois observations (LELONG, MURANO et POMPONIO). C'est seulement dans celle de POMPONIO que les deux parents ont un taux de bilirubine légèrement supérieur à la normale (17,5 mg par litre chez le père, 30,5 mg chez la mère) et que la maladie de CRIGLER-NAJJAR semble bien être due à l'addition des deux gènes. A l'opposé, les enfants du malade de SUGAR ont, après quelques troubles néonataux, un taux de bilirubine sanguine normal.

Les glycuroconjugaisons médicamenteuses sont quelquefois altérées, tantôt chez les deux conjoints (CHILDS, PANIZON) une fois chez un seul (BOUQUIER). Elles peuvent être normales (SCHMID, COGOZZA).

L'observation de LELONG est originale : la malade était le sixième enfant de la famille ; deux autres enfants (le 3ème et le 5ème) moururent d'ictères nucléaires, respectivement au 21ème jour et au 18ème mois de la vie. Le père, atteint de maladie de GILBERT, éliminait normalement les substances tests, tandis que, chez la mère, au contraire, les épreuves de charge étaient nettement perturbées.

Comme dans toute maladie récessive, la tare ne devient cliniquement apparente que si le gène est à l'état homozygote. Si nous désignons par G le gène normal produisant la glycuronyl transférase et par g le gène taré :

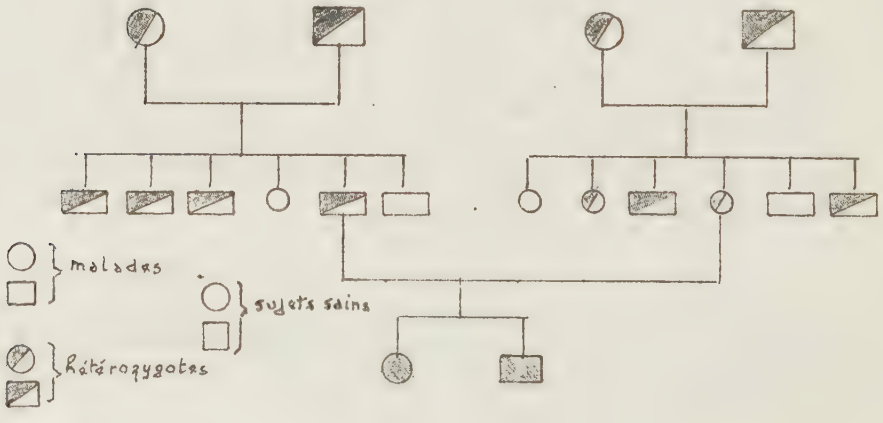
- GG représente l'individu normal
- Gg l'hétérozygote cliniquement sain
- gg l'homozygote de la maladie de CRIGLER-NAJJAR, hépatopathie métabolique transmise par un gène autosomique récessif.

Deux auteurs hongrois, SZABO et EBREY, ont soumis au test au menthol deux enfants d'une même famille atteints de maladie de CRIGLER-NAJJAR (pas de consanguinité entre les parents, ni d'ictères dans la famille) ainsi que les seize autres membres de cette famille (deux parents, quatre grands parents, dix frères et soeurs des parents) et vingt-cinq témoins (dont quatre furent finalement éliminés du fait d'une diarrhée sévère survenue une à deux heures après l'ingestion du produit).

Le pourcentage du menthol conjugué éliminé par rapport à la dose ingérée a été le suivant :

- Témoins : 43 % en moyenne (de 32 à 60 %)
- 5 membres de la famille : 40 %
- 11 autres : 18 %

2 malades (urines de 8 heures - administration de 15 à 50 mg de menthol par kg de poids) : 10 %

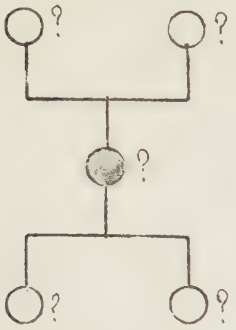


De plus, l'étude comparative de la glycuro-conjugaison dans la maladie de CEIGLER-NAJJAR et dans la maladie de GILBERT a montré que, dans celle-ci, l'insuffisance de la glycurconjugaison était strictement limitée à la bilirubine. Ainsi, dans le test au menthol pratiqué par FOULK en 1959 chez quatre malades atteints de dysfonctionnement hépatique constitutionnel, le taux d'excrétion du dérivé glycuroné a été trouvé égal à 66,4 % alors qu'il était de 63,4 % chez les témoins.

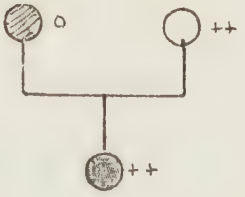
Ainsi, il ressort de ces études que la maladie de GILBERT, affection héréditaire à gène dominant autosomique, mais à pénétrance incomplète et exopressivité variable, ne s'observe que très inconstamment chez les ascendants des malades, que la Maladie de CRIGLER-NAJJAR, à transmission récessive, peut se présenter, soit à l'état homozygote, soit à l'état hétérozygote ; mais là encore, les troubles de la glycuroconjugaison aux épreuves de charges ne sont pas toujours retrouvées chez les parents, ainsi qu'en témoigne le tableau suivant (4).

LES DIFFERENTES COMBINAISONS GENETIQUES OBSERVEES

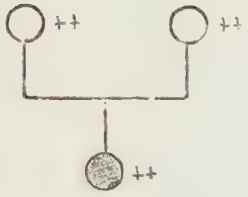
AU COURS DE LA MALADIE DE CRIGLER-NAJJAR



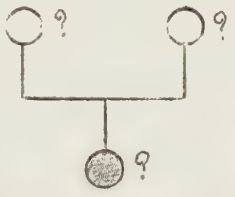
SUGAR



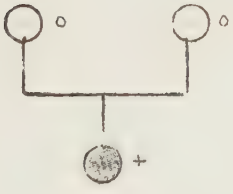
LELONG

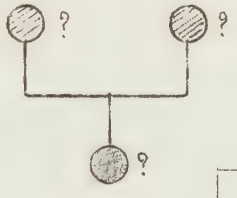


CHILDS

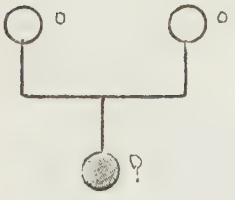


ROSENTHAL - IAFUSCO - MARTIN



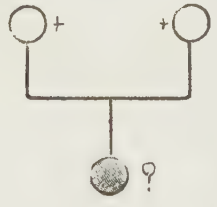


POMPONIO

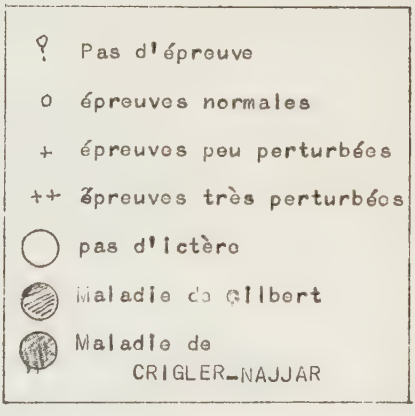


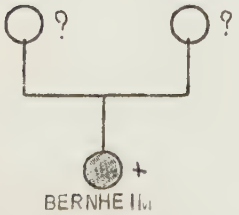
COGOZZA

PANIZON (2)

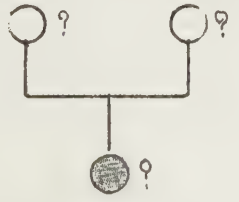


PANIZON (1)





BERNHEIM



MURANO

— Cas personnel —

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic de la Maladie de CRIGLER-NAJJAR repose cliniquement sur six éléments :

- le caractère familial de l'affection ; cette notion, extrêmement importante, peut toutefois manquer.
- ictère néo-natal rapidement très intense, indéfiniment prolongé,
- hyperbilirubinémie de type libre, généralement supérieure à 20 mg % dès la quatrième semaine,
- l'absence de tout signe d'altération des fonctions hépatiques et de tout signe d'hémolyse,
- la survenue, plus ou moins rapide, de troubles neurologiques graves,
- la négativité enfin du reste de l'examen clinique.

Quant aux épreuves de glycuroconjugaison médicamenteuse et aux études enzymologiques, elles ne peuvent avoir encore actuellement qu'une portée physiopathologique.

Peut-on admettre l'existence de maladies de CRIGLER et NAJJAR transitoires, formes hétérozygotes de la maladie habituelle ? L'hypothèse selon laquelle il existerait des formes frustes d'ictère congénital non hémolytique, formes que l'on ne peut distinguer des ictères néonataux par insuffisance transitoire du système transglycuronidasique, a été soulevée par différents auteurs (MURANO, POMPONIO, ROSELLO, CARBONELL - JUANICO) qui tiraient leurs arguments de certains cas de guérison de la maladie.
La carence enzymatique, constamment retrouvée, aurait un degré variable. En fait, il s'agirait plutôt d'un autre mode d'altération de la conjugaison biliaire, bien que l'on ne puisse encore confirmer ce fait par des explorations biologiques précises.

On élimine facilement les autres ictères néonataux :

- ictères par obstruction ou par malformation des voies biliaires,
- hépatites (à pyogènes, parasitaires ou virales) sur le contexte clinique et biologique (la rétention porte essentiellement sur la bilirubine conjuguée).

Sont discutés :

. d'une part, les ICTERES HEMOLYTIQUES

(par incompatiblité sanguine foetomaternelle, microsphérocytose de MINKOWSKY-CHAUFFARD avec diminution de la résistance osmotique des hématies aux solutés hypotoniques, hémoglobinoses (thalassémie, drépanocytose) ou déficit en glucose 6 phosphate deshydrogénase : mais l'ictère est très précoce ; il existe en général une hépato ou une splénomégalie, et surtout des signes évidents d'hémolyse (anémie, réticulocytose, érythroblastose).

. d'autre part, les ICTERES METABOLIQUES

- Ictère à bilirubine libre du myxoedème congénital (AKERREN, 1951). L'administration de triodothyronine au nouveau-né entraîne d'ailleurs une baisse du taux de bilirubine par accélération de la maturation du système de glycuroconjugaison hépatique.

- Les dyslipoïdoses ictérigènes hépatospléniques, type Maladie de GAUCHER, de NIEMANN-PICK, mais l'ictère est plutôt hémolytique, les cellules spumeuses caractéristiques sont recherchées dans la pulpe splénique et la moelle osseuse.

- La galactosémie, l'intolérance héréditaire au fructose se révèlent, en dehors de l'ictère, par des troubles digestifs (anorexie, vomissements, une hépatomégalie prédominant généralement sur un lobe, parfois une splénomégalie, une cataracte bilatérale d'apparition tardive, un retard psychomoteur, enfin une maliturie.)

L'hyperbilirubinémie est d'abord mixte, puis conjuguée . Le déficit hépato-cellulaire est précoce et franc : il concerne surtout la synthèse des protéines et la coagulation avec tendance hémorragique.

- L'ictère, au cours de la sténose hypertrophique du pylore, a été signalé pour la première fois en 1955 par MARTIN et SIEBENTHAL. Il disparaît en quatre à cinq jours après pylorotomie extra-muqueuse. On ne peut, à son sujet, évoquer une compression mécanique des voies biliaires, puisque l'hyperbilirubinémie est à prédominance indirecte. En fait, même dans cette maladie, ARIAS, en 1959, a trouvé une diminution de l'activité transférasique du foie.

Quant à l'ictère dit "physiologique" ou simple du prématuré et du nouveau-né à terme, il relève du même mécanisme que la maladie de CRIGLER-NAJJAR. Comme elle, il est dû à une atteinte de la glycuroconjugaison bilirubinique ; mais cette atteinte, liée à l'immaturité du foie, est ici transitoire, l'ictère disparaissant en moyenne au bout de 15 à 20 jours.

Apparu lui aussi au 2ème - 3ème jour de la vie, il est également isolé, sans retentissement sur la courbe pondérale, sans modification des selles ni des urines, sans hépato - splénomégalie. Parfois réduit à un subictère, il peut être très intense. L'ictère nucléaire, particulièrement à craindre chez le prématuré, risque ici de survenir vers le 5ème - 6ème jour.

Ainsi, l'activité transférasique, dont sont en fait responsables deux enzymes : la glycuronyl transférase et l'U.D.P.G. deshydrogénase, peut être:

- partiellement et transitoirement diminuée : c'est l'ictère physiologique ;
- partiellement et définitivement diminuée : Maladie de GILBERT ;
- nulle ou très diminuée de façon définitive : Maladie de CRIGLER-NAJJAR.

Il existe donc entre ces trois affections une graduation dans l'importance de l'altération enzymatique et dans sa durée.

Reste enfin le cadre des ictères non hémolytiques congénitaux par erreur du métabolisme de la bilirubine.

En dehors de la Maladie de GILBERT, on ne discute guère les autres syndromes :

- SYNDROME DE DUBIN-JOHNSON ou Ictère chronique idiopathique caractérisé par :

  - la coloration vert foncé du foie à la laparoscopie (mélanose hépatique),
  - la présence d'un pigment brun lipochromique dans les cellules hépatiques ,
  - radiologiquement, l'opacification faible ou nulle de la vésicule biliaire,
  - une hyperbilirubinémie mixte, directe et indirecte,
  - enfin, une courbe d'épuration plasmique de la B.S.P. caractéristique : de croissance initiale normale ou lente passant par un minimum, puis remontée secondaire à partir de la 45ème minute jusqu'à la deuxième - troisième heure avec décroissance lente.

Signalons que,récemment, HERMAN et COOPER ont rapporté, chez un homme de 36 ans, un cas d'hyperbilirubinémie constitutionnelle évoquant à la fois la Maladie de GILBERT (élévation de la bilirubine indirecte) et le Syndrome de DUBIN - JOHNSON (présence d'un dépôt pigmentaire dans le foie).

- Le SYNDROME de ROTOR - MANAHAN - FLORENTIN sans pigment intracellulaire avec une vésicule normalement opacifiable.

Les caractères de ces trois formes d'hyperbilirubinémies constitutionnelles peuvent être résumées dans le tableau suivant emprunté à FAUVERT et BENHAMOU (Mars 1960) :

	GILBERT	DUBIN-JOHNSON	ROTOR
Caractère familial	Fréquent	Inconstant	Inconstant
Bilirubine	+	+	+
Bilirubine glycuro-conjuguée	0	+	+
Bilirubinurie	0	+	+
Elimination B.S.P.	Normale	Anormale	Anormale
Cholécystographie	Normale	Pas d'opacification	Normale
Etat du foie	Normal	Foie très foncé	Normal
Histologie hépatique	Normale	Pigment	Normale
Encéphalopathie bilirubinique	Rarissime (CRIGLER NAJJAR)	Jamais	Jamais

- Le SYNDROME DE STRANSKI est un ictère familial à bilirubinémie directe mais sans bilirubinurie, ce qui montre qu'il existerait des dérivés inconnus de la bilirubine donnant la diazoréaction directe, mais plus difficilement filtrables par le rein que les glycuroconjugués.

Il faut mettre à part le syndrome isolé par ISRAELS en 1959 : l'hyperbilirubinémie par shunt. Il s'agit d'un ictère à bilirubine indirecte avec splénomégalie s'observant dans la deuxième décade de la vie. L'accumulation de bilirubine libre, débordant les possibilités de transport et de conjugaison qui sont par ailleurs normales, est due à un trouble préhépatique à l'échelon de la formation de l'hémoglobine.

LES URINES DANS LES DIVERS TYPES D'ICTERES

	Normal	CRIGLER NAJJAR	Ictère par surproduc. de bilirubine	Ictère par hépatite	Ictère par obstruction
Bilirubine	0	0	0	++	++
Sels biliaires	0	0	0	+ -	++
Urobiline	Traces	Traces	+++	++	0

	B. Sérique		Ictère nucléaire	Histologie hépatique optique	Activité transférasique	Transport intra-hépatique Pôle vasculaire	Pôle biliaire	Evolution
	libre	conjuguée						
Ictère physiologique	↑ ou ↑↑	Normale	0 ou ++	Normale	↘ ou ↘↘	normal	normal	transitoire
CRIGLER NAJJAR	↑↑	Normale	++	Normale	↘↘	normal	normal	permanent
D.JOHNSON	↑	↑		pigment centro-lobulaire	normale	normal	diminution cholecys-tographie : 0	permanent ou intermittent
GILBERT	↑	Normale		Normale	↘	normal	normal	permanent ou intermittent
ROTOR	↑	↑		Normale	normale	normal	cholecys-tographie : 0	permanent ou intermittent

Réf. Caractères différentiels des Ictères non hémolytiques congénitaux par erreur du métabolisme de la bilirubine.

(D'après D. ALAGILLE - Revue Française d'Etudes cliniques et biologiques, Avril 1965).

TRAITEMENT

De nombreux traitements ont été essayés dans la Maladie de CRIGLER-NAJJAR sans que le pronostic en ait été influencé de façon importante et durable. Il ne peut être question, à l'heure actuelle, de réaliser une conjugaison normale de la bilirubine dans cette affection. Mais tous les efforts en vue d'abaisser la bilirubinémie au-dessous du seuil toxique de 20 mg % les premiers jours, afin d'éviter une atteinte neurologique définitive, ont été vains.

La corticothérapie et l'A.C.T.H. freineraient l'élévation de la bilirubinémie. En fait, si la cortisone a une action favorable sur l'érythroblastose foetale, elle ne semble guère avoir d'efficacité dans les autres types d'ictères néonataux et, en particulier, dans le Syndrome de CRIGLER-NAJJAR, ainsi que l'ont noté DESFORGES et VILLADOLID d'une part, MURANO, d'autre part. (Minerva pediatria, Août 1960) : 7 cas sur 23 ont été traités du 5ème au 7ème jour de la vie sans modification de la bilirubinémie par rapport aux cas non traités.

Cependant, COGOZZA et DI TORO (Pediatria, 1963), qui ont utilisé la Prednisolone en injections intra-musculaires à raison de 2 mg par kilo de poids et par jour pendant sept jours, puis de 10 mg par kilo et par jour pendant 36 heures à une fillette de 18 mois atteinte de la maladie, ont noté une chute importante de la bilirubinémie totale par réduction de sa fraction libre.

Temps en jours	B. totale	B. libre
1	22,29	15,01
4	22,50	15,10
5 (2 mg 1 kg/jour)	22,34	14,82
8	14,54	10,26
10	14,86	8,55

De même, POMPONIO avec des doses modérées de prednisone (10 mg par jour), ROSELLO avec des doses élevées (20 mg) administrées dès la naissance, ont guéri leurs malades. Mais pouvait-on parler de Maladie de CRIGLER-NAJJAR ?

Les corticoïdes feraient chuter la bilirubinémie par trois mécanismes :

- action freinatrice sur l'hémolyse, essentiellement par augmentation de la résistance des parois du globule rouge,
- augmentation du volume des liquides extracellulaires, entraînant une dilution de la bilirubine,
- enfin, stimulation de l'activité glycurotransférasique résiduelle.

En réalité, si la cortisone est efficace dans les déficits transitoires en glycuronyltransférase, elle est totalement inefficace dans les déficits définitifs (MURANO). Dans l'observation de GAMALERO (Minerva pediatrica, février 1964), elle a même élevé le taux de bilirubine indirecte et exagéré l'ictère. MOGGI-MORI, CHAPTAL ont signalé l'inefficacité des fortes doses de prednisone. CRIGLER et NAJJAR, ROSELLO, dans deux autres cas, et nous-même avons pu constater la totale inefficacité de l'A.C.T.H. (à la dose de 15 unités par kilog et par jour).

L'administration orale d'acide glycuronique ou l'injection intra-veineuse de son sel de sodium a également été proposée. JELIN, SCHMID et GELLIS, en 1958, ont appliqué cette méthode à 14 enfants ictériques dont la bilirubinémie indirecte était comprise entre 11 et 19 mg pour 100, et ce, du troisième au cinquième jour.

- 4 enfants ont reçu 8 à 12 grammes d'acide glycuronique,
- 9 une perfusion de glucuronate de soude à raison de 30 à 42 mg par kg et par heure dans trois cas, de 200 à 280 mg par kg et par heure pendant 8 à 9 heures dans six cas.
- enfin, chez un enfant, on a administré 3 grammes de glycuronolactone.

La bilirubine a été dosée au moins deux fois avant le début de l'expérience, et, au moins une fois après la fin de l'épreuve. Des variations minimes du taux de la bilirubine indirecte ont été constatées. De plus, une diarrhée sévère est survenue chez les quatre enfants qui avaient reçu de l'acide glycuronique par voie orale. Par contre, DANOFF et HOLT, en 1959, ont obtenu des résultats avec 100 à 250 mg par kilogramme et par heure de glucuronate de soude en perfusion chez 35 nouveaux-nés ictériques. Ils ont observé trois résultats :

- tantôt une chute nette de la bilirubinémie mais de 2 à 3 h. après la mise en route du traitement avec un phénomène de "rebond" après l'arrêt.
- tantôt, chez cinq malades, la bilirubinémie a seulement cessé d'augmenter.
- enfin, chez 4 malades, l'effet a été nul.

Ces mêmes auteurs ont utilisé l'acide glycuronique par voie orale avec des résultats satisfaisants. Ils préconisent l'addition de bicarbonate afin d'éviter une acidose.

JOHNSON, GARCIA et FIGUEROA ont expérimentalement démontré chez le rat que la neurotoxicité de la bilirubine non conjuguée était fortement diminuée par sa fixation sur les protéines sériques. Les substances qui, au contraire, par inhibition compétitive, "défixent" la bilirubine (tels les acides gras non estérifiés) augmentent le risque d'ictère nucléaire.

Seule, la bilirubine "diffusible" non liée à l'albumine et, par conséquent, capable de migrer vers les tissus, peut provoquer des lésions. C'est pourquoi chez le rat l'héparine (qui stimule le "facteur clarifiant" et fait baisser le taux des acides gras non estérifiés) entraîne une baisse de la bilirubinémie ainsi que les injections quotidiennes intra-péritonéales d'albumine (=0,3 à 1,2 mg/kg). De même, chez les nouveaux-nés humains, on a recours, depuis 1959, aux perfusions de plasma (100 cm3 par kg et par jour), qui, outre leur action réhydratante, permettant une meilleure conjugaison de la bilirubine libre.

- La photothérapie ou irradiation à la lumière bleue est fondée sur la transformation, sous l'action de la lumière, de la bilirubine en biliverdine ou en un produit intermédiaire facilement éliminé (CREMER, PERRYMAN et RICHARDS, 1958).

Cette lumière bleue, dépourvue de rayons ultra-violets, est produite par 8 tubes Philips fluorescents de 40 watts chacun, placés à 30 ou 40 cm de l'enfant, et dont la courbe d'émission spectrale est comprise entre 4. 000 et 7. 000 Å (le maximum d'émission étant à 4 400 Å). L'éclairement réalisé est de 800 à 900 lux. L'enfant, entièrement dévêtu, les yeux protégés, est soumis à 3 séances quotidiennes de 6 heures chacune. Du fait de la chaleur dégagée par les lampes, sa température centrale s'élève rapidement, aussi doit-il être constamment hydraté et rafraîchi.

D'après SCHNEEGANS (1964), le taux de bilirubine diminuerait sous l'action de la lumière, à raison de 0,02 à 0,75 mg par heure. Cette décroissance peut être :

- soit continue dès les premières séances,
- soit suivie d'une remontée secondaire ou "rebound" malgré le maintien de l'irradiation (mais cette remontée est généralement inférieure au taux initial).

Très souvent utilisée au cours des ictères néonataux à bilirubine libre par hémolyse ou par immaturité hépatique, cette méthode donne des résultats très variables dans la maladie de CRIGLER-NAJJAR. ROSELLO, dans une observation malheureusement critiquable, a signalé son action bénéfique. Personnellement, nous avons pratiqué cette photothérapie pendant plus d'un mois sans résultat important (Voir la courbe).

L'irradiation semble malgré tout ralentir la vitesse d'ascension de la bilirubinémie. Son efficacité dépendrait du moment de son utilisation, par rapport à la courbe d'hyperbilirubinémie. Si elle a lieu près du sommet de la courbe, on obtient une décroissance progressive. Sinon, on observe une simple diminution de la vitesse d'ascension en un abaissement suivi d'un "rebound".

En 1962, LESTER et HAMMAKER ont proposé une nouvelle thérapeutique. Montrant qu'entre le sang et la lumière intestinale existaient des échanges constants de Bilirubine, ils ont eu l'idée d'utiliser une résine, la cholestyramine, qui possède une grande affinité pour la bilirubine, afin de fixer celle-ci dans l'intestin et d'empêcher son transfert vers le sang à travers la paroi intestinale. L'expérience a été réalisée chez quatre rats adultes type GUNN. La bilirubinémie sérique est dosée tous les deux à trois jours pendant deux semaines. 2 à 5 % de cholestyramine sont mélangés à la nourriture (le poids corporel des animaux est vérifié constant.

Avec 5 % de cholestyramine, ils ont observé une chute nette du taux de bilirubine (de 30à 45 %), puis un retour au taux antérieur après arrêt du traitement. Ce produit n'a pas encore été utilisé dans la maladie de CRIGLER-NAJJAR.

Il en est de même pour le charbon activé en poudre par voie orale dont l'utilisation, proposée par R.A. ULSTROM et collaborateurs, en 1964, a pour but de diminuer le shunt entéro-hépatique de la bilirubine ou phénomène de recirculation qui interviendrait de façon importante dans la bilirubinémie totale. Mais ce produit ne serait efficace qu'à la 4ème heure de la vie, ce qui en limite considérablement l'emploi.

- L'arginine (à raison de 0,25 g à 0,50 par jour per os), les extraits hépatiques lyophilisés même à fortes doses, l'acide thiocaprylique ou thioctique, l'acide glutamique donnent des résultats particulièrement décevants et inconstants dans le traitement de la maladie et la prévention de l'ictère nucléaire.

Quant à l'exsanguino-transfusion, son efficacité reste en l'occurence très limitée dans la mesure où la bilirubinémie remonte très rapidement après une première séance d'épuration ; l'effet ne dure jamais plus de 48 heures ; il est même parfois nul (notre observation). Cependant, en pratiquant des transfusions d'échange répétées (ce qui n'est toutefois pas sans danger), on peut tenter de faire passer au malade un cap critique en attendant le renforcement de la barrière hémato-encéphalique et la maturation du système nerveux central. La surveillance doit être particulièrement étroite pendant les trois premières semaines.

Rappelons que, pour être efficace, une exsanguino-transfusion doit être :

- précoce, au cours des 48 heures qui suivent le début de l'ictère. Il faut même la pratiquer dès la naissance de l'enfant s'il existe des antécédents d'ictère nucléaire chez les frères et soeurs.
- suffisante, la quantité échangée doit être égale à 2 ou 4 fois le volume sanguin de l'enfant, soit 80 à 95 % de la masse sanguine (WIENER et DIAMOND, 1957).
- lente,(90 à 120 minutes),
- enfin contrôlée et répétée en fonction de la courbe de bilirubinémie, celle-ci devant toutefois être interprétée en fonction de l'âge et du poids de l'enfant (CARBONELL JUANICO, 1960).

Ainsi, pour un poids corporel inférieur à 2.500 g. le taux critique se situe au-dessus de 18 mg %. Les dosages doivent être effectués toutes les 8 à 12 heures.

On utilise du sang frais iso groupe ou O Rh - additionné de substances de WITEBSKY. L'asepsie doit être chirurgicale. Un cathéter en polyéthylène est introduit dans la veine ombilicale et relié à une seringue de TZANCK à trois voies. Si l'ombilic est desséché, on utilise la voie sus-ombilicale, la saphène interne ou la veine fémorale. On peut aussi, mais c'est là une technique plus traumatisante, retirer le sang par le sinus longitudinal supérieur à travers la fontanelle antérieure et l'injecter par la veine épicrânienne. (KILLANDER, 1960).

Avant l'intervention, l'enfant a reçu un centigramme de gardénal sodique et, pendant, 2 mg de Largactyl par kg de poids et 10 centigrammes de gluconate de calcium afin d'éviter les accidents d'hypocalcémie dus au citrate. CARBONELL JUANICO (1961) utilise comme adjuvant de l'exsanguino-transfusion la perfusion de sérum glucosé hypertonique (10 cm 3) ou de plasma.

Durant l'intervention, la bilirubine baisse d'abord rapidement, puis plus lentement, un équilibre finissant par s'établir entre les quantités soustraites et celles apportées par les tissus. BROWN et ZUELZER ont signalé un phénomène de "rebond" après une première exsanguino-transfusion avec élévation secondaire de la bilirubine libre, probablement par libération de la bilirubine tissulaire, mais cette élévation reste inférieure au taux critique.

JOUVENCEAUX (1960) conseille de pratiquer la transfusion d'échange en deux temps, une deuxième soustraction sanguine étant pratiquée 30 à 60 minutes après la première. On observe alors une nouvelle chute de la bilirubine telle que la quantité de pigment retiré égale deux fois la quantité initiale de bilirubine intravasculaire.

Cependant, malgré toutes les précautions techniques, le pronostic reste grave, les chances de survie très faibles et la transfusion d'échange a, dans cette enzymopathie familiale, une action moins évidente pour la prévention de l'ictère nucléaire que, par exemple, dans la maladie hémolytique.

Néanmoins, avec le Professeur LELONG, on peut dire que "le Syndrome nucléaire de CRIGLER-NAJJAR peut être évité par des exsanguinotransfusions précoces (avant le cinquième jour) et répétées jusqu'au vingtième jour. La Maladie de CRIGLER-NAJJAR deviendrait ainsi un ictère chronique à bilirubine indirecte non hémolytique et sans signes neurologiques, à rapprocher de l'hyperbilirubinémie du rat Wistar".

Cette thérapeutique, associée éventuellement à la photothérapie et à l'administration de cholestyramine ou de charbon activé, laisse espérer pour l'avenir un pronostic moins sombre. Mais ces méthodes resteront purement symptomatiques tant qu'on n'aura pas trouvé le moyen de normaliser le métabolisme de la bilirubinémie au niveau du foie.

(Voir tableau des Observations de la Maladie

Tableau N° 6).

AUTEURS		ETIOLOGIE		ICTERE		TROUBLES NERVEUX			BIOLOGIE				TRAITEMENT	EVOLUTION
		C.familial	Sexe	Date apparition	Signe cliniq. d'accompagnem.	Date apparition	Premiers signes	Tableau complet	Bil. libre mg %	Bil. conjuguée mg %	Expl. hépatique	Expl. de la glycuro-conjugaison		
CRIGLER - NAJJAR 1952		+	F	3°j.	●	2° m.	convulsions	Hypertonie axiale, Tr. déglutit. mouv. choréo athét.	-	-	-	-	0	DC 3°m.
	2	+	G	2°j.	●	-	-	-	-	-	-	-	0	DC17° j.
	3	+	G	4°j.	0	-	0	0	20/30	-	-	-	ACTH Cortisone.	Vie normale
	4	+	G	3°j.	0	3° m.	hypertonie	Hypertonie axiale. mouvements athétosiques	-	-	-	-	0	DC 1 an ½
	●	+	G	2°j.	0	18 j.	hypertonie	hypertonie	-	-	-	-	ACTH -ET	DC 29° j.
	6	+	G	1°j.	0	Quelques jours	hypertonie agitation	hypertonie irritabilité	-	-	-	-	0	DC 3° m.
SCHWARTZ - TIENE 1953	1	+	F	?	?	?	?	hypertonie tremblem. mouv. athétosiques	30/40	10	Prothromb ↓ Protid ↓ Globulins ↑	?	0	DC à 7 mois
	2	+	F	?	?	?	?	Tr. tonus Tremb. mouvem. athét.	id.	id.	id.	?	0	DC à 5 m.
	3	●	?	?	?	?	?	id.	id.	id.	?	?	0	?
CHILDS 1956		+	F	1°j.	0	0	0	0	25	1,6	cholestér. 2,26 mg/l.	?	0	vie normale
ROSENTHAL 1956		+	G	3°j.	0	3ans	tromb. troubles parole	Sd. cérébelleux (tremb. intentionnel troub. parole démarche)	20/33	1/4,5	?	0	0	vivant

PETERSON 1957	•	G	?	?	?	?	?	30	?	?	dimi-nution	?	?
CHAPTAL 1957	+	G	8°j.	•	19j.	Somnolence Hypotonie	Somnolence Hypotonie Tr.déglutit.	?	?	?	?	•	DC 20°j.
JERVIS 1959	•	F	?	•	?	?	Hypertonie mouv.torsion tronc et chéo-athétos.	16/22	0,2 / 0,4	Nle	?	0	DC 44ans
PANIZON 1960 1	+	F	3°j.	•	3°j.	Apathie athetose	Hypertonie	?	?	per-turbée	0	•	DC 17 m.
PANIZON 1960 2	+	F	3°j.	0	42°j.	Crise convuls.	?	23,4	1,2	Nle	•	0	DC 5 m.
PANIZON 1960 3	+	F	1°j.	•	3°m.	Crise convuls.	"Graves tr. neurologiq."	14,8	1,4	per-turbée	•	0	DC 10m.
PANIZON 1960 4	•	F	2°sem	0	?	Hypotonie	?	15,4	0,8	Nle	0	0	DC 13°m.
MURANO 1960	0	G	les 1°j.	0	3°m.	Torpeur, Tremblem.	Torpeur, Tremblem. Crise conv.	18,8 .	1,38	Nle	0		DC 3°m.
WHTING-TON 1960	•	F	14j.	0	1 m.	Hypertonie	Torpeur,Hyper-tonie,athétose Crises convul.	23,5	2,2	2,6	0	0	?
CARBON-NELL JANICO 1960	+	F	2°j.	0	0	•	•	24	1mg	0	0	ET.	Guérison
LELONG 1961	+	F	4°j.	0	1 m.	Crise conv.	Régression mentale cris. conv.Clonies Hypoten.axiale	26 à 29	?	Nle	dimi-nution	ET.	?
ROSELD 1961 1	+	G	1°j.	•	-	-	-	-	-	-	-	-	DC 5°j.
ROSELD 1961 2	+	G	1°j.	-	-	-	-	-	-	-	-	ACTH	DC 3°j.
ROSELD 1961 3	+	F	1°j.	-	3°j	?	?	-	-	-	-		DC 5°j.
ROSELD 1961 4	+	F	1°j.	-	-	-	-	10/16	0,5 / 2,6	-	-	ACTH ET Photo théra pie	

SUGAR 1961	+	G	1°j.	-	6ans	Hypoacousie	Hypoacousie	28	0	-	-	-	-
SHAKER 1961	+	F	3°j.	0	2 m.	Fièvre Somn.	Torpeur Convulsion	26/46,4	-	-	-	0	DC 2°m.
	+	G	3°j	0	-	- -	Torpeur Hypertonie Convulsion	54	-	-	-	ET	DC 14j.
IAFUSCO 1962	0	G	2°j.	Adéno-pathie Strab.	-	- -	-	12	-	Nle	-	Predni sone	DC 15°j.
MOGGI MORI 1962	0	F	3°j.	0	3 m.	Agitation Hypertonie Nystagmus	Retard ment. Hypertonie Nystagmus	36	-	Nle	+	ET Corti-sone ACTH	-
BERNHEIM 1962	0	F	3°j.	0	19j.	Hypertonie axiale	Hypertonie Yeux en coucher soleil Nystagmus	25	-	Nle	+	-	-
SALVIOLI 1962	+	F	3°j.	Adéno-pathie Hépato mégalie	48 j.	Hypertonie Nystagmus	Hypertonie Nystagmus	27	½	Nle	+	Corti-sone	-
COCOZZA 1963	0	F	3°j.	0	1° sem.	Insomnie Athétose	Athétose Arriér.ment.	15	7	-	-	Pred-nisone	-
POMPONIO 1963	+	G	8°j.	0	-	-	légère somn.	16	0,8	-	-	Corti-sone	Gué - rison
SCHMID 1963	-	-	3°j.	-	0	0	0	20 à 30	1/0,3	Nle	+	-	-
Doss. person.	0	G	3°j.	-	2°m.	Hypertonie Nystagmus	Hypertonie Athétose Torpeur	20/30	-	Nle	+	ACTH photo thérapie	-
KLAIN 1964	0	G	3°j.	0	1 m.	Convuls.	Tremblem. Torpeur	17,2	1	Nle	+	Pred-nisone	DC à 1 mois
MARTIN 1964	+	F	2°j.	0	2 m.	-	Myoclonies Somnolence Convulsions	21	1	Nle	-	-	DC 2 m ½

CONCLUSIONS

A propos d'un cas de maladie de CRIGLER et NAJJAR provenant du Service de Monsieur le Docteur KAPLAN, nous avons tenté d'analyser et d'expliquer les principaux caractères de l'affection et de préciser la conduite thérapeutique. Notre malade en effet présentait :

1° - Un ictère cutanéo-muqueux intense, flamboyant, isolé, d'évolution chronique apparu à l'âge de trois jours, en rapport avec une hyperbilirubinémie libre permanente.

2° - des troubles nerveux survenus à l'âge de six semaines constitués par une hypertonie extra-pyramidale, axiale, respectant relativement les membres, d'intensité variable, des mouvements anormaux, des crises convulsives généralisées, des troubles neuro-végétatifs.

Le diagnostic fut confirmé par la ponction-biopsie hépatique et les épreuves de charge au chloramphénicol et au cortisol marqué, et ce, malgré l'absence d'autres cas dans la famille du malade.

Ictère congénital familial non hémolytique avec ictère nucléaire dû à un trouble du métabolisme de la bilirubine au niveau des cellules hépatiques entraînant un défaut d'élimination du pigment , la Maladie de CRIGLER-NAJJAR est une affection rare, dont il existe actuellement 38 cas certains (sans compter notre observation), affection familiale se transmettant sur un mode récessif autosomique. Il s'agit d'un dysmétabolisme hépato-cellulaire mais qui entraîne seulement un déficit de conjugaison du pigment biliaire tout en respectant les autres fonctions hépatiques.

Cette conjugaison reste cependant possible, ainsi qu'en témoignent un certain nombre de faits (absence de décoloration des selles, présence d'une fraction non négligeable de la bilirubine conjuguée dans le sang et la bile vésiculaire, épreuves de glycuroconjugaison médicamenteuse non constamment perturbées). Ceci doit sans doute être attribué au développement de voies métaboliques de suppléance relayant l'enzyme déficient.

Cependant, on peut supposer que, tout comme dans la cholémie familiale, la maladie de CRIGLER-NAJJAR est dûe à un trouble de la captation et du transport de la bilirubine à l'intérieur de l'hépatocyte. Seule, une fraction du pigment parviendrait à être métabolisée au prix d'une élévation extrême de la bilirubinémie.

Une autre hypothèse plausible est la perte de sensibilité du système glycurotransférasique lorsque la bilirubinémie est à un taux normal.

Ainsi, l'hyperbilirubinémie serait secondaire, soit à l'absence de pénétration cellullaire du pigment, soit à l'augmentation extrême du seuil de conjugaison. Cette incapacité du foie à excréter la bilirubine aux concentrations physiologiques avait d'ailleurs été évoquée par CRIGIER et NAJJAR dès 1952. Il est possible d'ailleurs qu'à côté de la glycuronyltransférase "spécifique de la bilirubine" (ALAGILLE) existent d'autres enzymes glycuroconjuguants qui, eux, restent fonctionnels, ce qui explique les résultats parfois paradoxaux des épreuves de charge.

Le pronostic actuel reste très sombre. Il n'existe aucune thérapeutique vraiment efficace du fait de l'ignorance de la pathogènie exacte de la maladie. Sans doute, les recherches ultérieures ouvriront-elles de nouvelles possibilités dans le traitement de cette affection métabolique.

VU et PERMIS d'IMPRIMER :

Le DOYEN de la FACULTE de MEDECINE de PARIS :

C. B R O U E T

Le PRESIDENT de la THESE :

P. M O Z Z I C O N A C C I

Le RECTEUR de l'ACADEMIE de PARIS :

J. R O C H E

BIBLIOGRAPHIE

1.- ALAGILLE (D.)

Les ictères métaboliques de la période néonatale. Médecine Infantile, 1963 - 1 - 27.

2.- ALAGILLE (D.)

Les anomalies congénitales du métabolisme de la bilirubine.

Revue Française d'études cliniques et biologiques 1965 - 10 - 355.

3.- ARIAS (I.M.) - LONDON (I.M.)

Studies of glucuronide synthesis and of glucuronyl transferase activity in liver and serum.

Journal of clinical investigation. 1958 - 37 - 875.

4.- ARIAS (I.M.) - LONDON (I.M.)

Bilirubin glucuronide formation in vitro - demonstration of a deficit in GILBERT's disease.

Science 1957 - 126 - 563.

5.- ARIAS (I.M.) The chemical basis of Kernicterus - Advances in clinical chemestry.

1960 - 3 - 35.

6.- ARIAS (I.M.) - JOHNSON (L.) - WOLFSON (S.)

Biliary excretion of injected conjugated and unconjugated bilirubin by normal and Gunn rats.

American Journal of Physiology - 1961 - 200 - 1091.

7.- ARIAS (I.M.)

Chronic unconjugated hyperbilirubinemia without overt signs of hemolysis in adolescents and adults.

Journal of Clinical investigation 1962 - 41 - 2233.

8.- BACARDI NOGUERA (R.)

Ictericias hereditarias no hemoliticas.
Medicina clinica - 1963 - 41 - 3.

9.- BAMATTER (F.) - VARONIER (H.S.)

Ictère non hémolytique congénital avec ictère nucléaire.

Schweizerische Medizinische Wochenschrift.
1962 - 92 - 111.

10.- BARNIVILLE (H.T.) - MISK (R.)

Urinary glucuronic acid excretion in liver disease and effect of a salicylamide load.

British medical Journal - 1959 - 1 - 5118.

11.- BERNHEIM (M.) - FRANCOIS (R.) - BERTRAND (J.)

La Maladie de CRIGLER-NAJJAR - Etude clinique et biologique d'une observation.

Pédiatrie - 1962 - 17 - 129.

12.- BERNSTEIN (J.) - LANDING (B.H.)

Extraneural lesions associated with neonatal hyperbilirubinemia and Kernicterus.

American Journal of Pathology 1962 - 40 - 371.

13.- BIERMER (R.) - DUCOS (J.) - BOURBON (P.)

Nouveau traitement de l'hyperbilirubinémie indirecte du nouveau-né. Premiers résultats.

Semaine des Hôpitaux de Paris - 1960 - 36 - 431.

14.- BILLING (B.H.) - LATHE (G.H.)

Bilirubin metabolism in jaundice.
American Journal of Medicine - 1958 - 24 - 111.

15.- BOREAU (Th.) - MENSCH (J.)

Etude clinique de 34 cas d'ictère nucléaire par maladie hémolytique néonatale et leur évolution .

Archives Françaises de Pédiatrie 1964 - 21 - 43.

16.-BOUQUIER (J.)

La maladie de CRIGLER-NAJJAR
Thèse PARIS 1962 - 47 pages.

17. BOURILLON (R.)

Transport de la bilirubine dans le plasma.

Annales de Biologie clinique - 1958 - 16 - 3.

18.- BROWN (A.K.) - ZUELZER (W.W.) - BURNETT (H.)

Further studies in glucuronide conjugation in the newborn.

American Journal of diseases of children 1958 - 96 - 487.

19.- CARBONE (J.V.) - GRODSKY (G.M.)

Constitutional non hemolytic hyperbilirubinemia in the rat. Defect of bilirubin conjugation. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1957 - 94 - 461.

20.- CARBONNELL JUANICO (M.)

Algunas aspectas de ictericia en los primeras dias de la vida.

Revista espanôla de Pediatria. 1961 - 17 - 25.

21.- CHAPTAL (J.) - JEAN (R.) - CAMPO (Cl.)

Ictère physiologique grave néonatal et ictère familial non hémolytique avec Kernicterus.

Annales de Pédiatrie 1956 - 32 - 3883.

Ictère néonatal non hémolytique ni lésionnel du nouveau-né et du nourrisson.

Société Pédiatrique 1957 - XII - 570.

Ictère néonatal non hémolytique familial avec Kernicterus.

Archives Françaises de Pédiatrie. 1957 - 14 - 895.

22.- CHILDS (B.) - NAJJAR (V.A.)

Familial non hemolytic jaundice with Kernicterus.
Pediatrics 1956 - 18 - 369.

23.- CHILDS (B.) - SIDBURY (J.B.) - MIGEON (J.C.)

Glucuronic acid conjugation by patients with familial non hemolytic jaundice and their relatives.

Pediatrics - 1959 - 23 - 903.

24.- CLEMENT (R.)

Maladie de CRIGLER-NAJJAR -
Perturbation enzymatique du métabolisme de la bilirubine.
Presse Médicale 1963 - 71 - 335.

25.- COGOZZA (G.) - DITORO (R.)

Effetto del trattamento prednisolonico in un caso di ittero tipo CRIGLER-NAJJAR.

La Pediatria (NAPOLI) - 1963 - 71 - 578.

26.- COLLORIDI (V.) - REZZA (E.)

L'ittero cronico idiopatico nell'infanzia (Contributo di 5 casi).
Acta paediatrica latina - 1963 - 16 - 509.

27.- CREMER (R.J.) - PERRYMAN (P.W.) - RICHARDS (D.H.)

Influence of light on the hyperbilirubinemia of infants.
The Lancet - 1958 - 1 - 1094.

28.- CRIGLER (J.V.) - NAJJAR (V.A.)

Congenital familial non hemolytic jaundice with Kernicterus.

Pediatrics 1952 - 10 - 169.

29.- DANOFF (S.) - HOLT Jr (L.E.) - BAYER (A.)

Treatment of hyperbilirubinemia of the new-born with sodium glucuronate.
Pediatrics 1959 - 23 - 570.

30.- DESFORGES (J.F.) - VILLADOLID (T.O.)

The failure of hydrocortisone to affect neonatal jaundice.

American Journal of diseases of children. 1956 - 91 - 126

31.- DUBIN (I.N.)

Chronic idiopathic jaundice. A review of 50 cases.
American Journal of Medicine 1958 - 24 - 268.

32.- FARRERAS VALENTI (P.)

Clasification actual de las ictericias.
Semana Medica 1961 - 68 - 793.

33.- FAUVERT (R.) - BENHAMOU (J.P.)

Etude statique et dynamique de la bilirubine indirecte du sérum.
Annales de Biologie clinique 1958 - 16 - 127.

34.- FAUVERT (R.) - BENHAMOU (J.P.)

Les ictères à bilirubine libre.
Revue du Praticien 1960 - 10 - 831.

35.- FIEHRER (A.)

Un cas typique de cholémie de GILBERT. Diagnostic de l'ictère chronique idiopathique par altération du métabolisme de la bilirubine.

Revue de Pathologie Générale 1963 - 63 - 361.

36.- FOULK (W.T.)

GILBERT's disease and related syndroms.
Medicine 1959 - 38 - 25.

37.- FRANCOIS (R.) - BERTHOLON (M.) - BERTRAND (J.)

La Maladie de CRIGLER-NAJJAR -
Revue internationale d'Hépatologie - 1962 - 12 - 753.

38.- GALAMBOS (J.T.) - MAC LAREN (J.R.)

Hepatic uptake defect in patients with GILBERT's disease.
Archives of Internal Medicine - 1963 - 111 - 214.

39.- GAMALERO (P.C.) - CANESTRI (G.)

Descrizione di un caso di ittero neonatale tipo CRIGLER-NAJJAR.

Minerva pediatrica 1964 - 16 - 84.

40.- GAUTIER (E.) - BETTEX (M.)

Enzymologie sérique des ictères du nourrisson.
Revue Internationale d'Hépatologie - 1963 - 13 - 607.

41.- GORTEN (M.K.) - SHEAR (S) - HODSDON (M.)

Complicationa of hyperbilirubinemia in the newborn. Possible relation to the metabolism of ammonia.

Pediatrics 1958 - 21 - 27.

42.- GUNN (C.K.)

Hereditary acholuric jaundice in rats.
Canadian Medical Journal 1944 - 50 - 230.

43. - HOLMAN (G.H.) - GOLUBOFF (N.)

Studies of glucuronidation in three infants with familial congenital non hemolytic jaundice.

The Journal of Pediatrics 1962 - 61 - 303.

44.-HSIA (D.Y.) - DOWBEN (R.M.) - SHAW (E.B.)

The inhibition of glucuronyltransferase by progestational agents from pregnant serum.

American Journal of diseases of children - 1960 - 100 - 179.

45.- IAFUSCO (F.) - DITORO (R.)

Su di un caso di ittero tipo CRIGLER-NAJJAR.
Pediatria 1962 - 70 - 1279.

46.- ISRAELS (L.G.) - SUDERMAN (H.J.) - RITZMANN (S.E.)

Hyperbilirubinemia due to an alternate path of Bilirubin production.

American Journal of Medicine - 1959 - 27 - 693.

47.- ISSELBACHER (K.J.) - MAR CARTHY (E.A.)

Studies on Bilirubin sulfate and other non glucuronide conjugates of Bilirubin.

Journal of clinical investigation. 1959 - 38 - 645.

48.- JERVIS (G.A.)

Constitutional non hemolytic hyperbilirubinemia with findings ressembling Kernicterus.

Archives of Neurology and Psychiatry. 1959 - 81 - 55.

49.- JOHNSON (L.) - GARCIA (M.L.) - FIGUEROA (E.)

Kernicterus in rats lacking glycuronyl transferase. Factors wich alter bilirubin concentration and frequency of Kernicterus.

American Journal of diseases of children 1961 - 101 - 322.

50.- JOSEPH (R.) - JOB (J.C.)

Anomalies congénitales du métabolisme de la bilirubine.

Revue Internationale d'Hépatologie - 1959 - 9 - 77.

51.- KILLANDER (A.) - MULLER-EBERHARD (H.)

Indications for exchange transfusion in newborn infants with hyperbilirubinemia not due to Rh immunization.

Acta paediatria 1960 - 49 - 377.

52.- KLAIN (U.)

Su di un caso di ittero neonatale tipo CRIGLER-NAJJAR LATTANTE 1964 - 35 - 350.

53.- LACAUZA (C.) - BONELLI (A.)

L'exsanguinotransfusione nelle iperbilirubinemie neonatali senza incompatibilita materno fetale.

Rivista di Clinica pediatrica - 1960 - 66 - 21.

54.- LATHE (G.H.) - WALKER (M.)

An enzym defect in human neonatal jaundice and in GUNN's strain of jaundiced rats.

Biochemistry Journal 1957 - 67 - 9.

55.- LATHE (G.H.) - WALKER (M.)

Inhibition of bilirubin conjugation in rat liver slices by human pregnancy, neonatal serum and steroids.

Quaterly Journal of experimental physiology - 1958 - 43 - 257.

56.- LELONG (M.)

Rapports entre Maladie de CRIGLER-NAJJAR et Maladie de GILBERT.

Cahiers du Collège de Médecine des Hôpitaux de PARIS. 1962 - 10 - 677.

57.- LELONG (M.) - ALAGILLE (D.) - COLIN (J.)

Ictère familial non hémolytique avec ictère nucléaire ou Maladie de CRIGLER-NAJJAR.
Archives Françaises de Pédiatrie - 1961 - 18 - 272.

58.- LESTER (R.) - HAMMAKER (L.) - SCHMID (R.)

A new therapeutic approach to unconjugated hyperbilirubinemia.
The Lancet. 1962 - 2 - 1257.

59.- LOKIETZ (H.) - DOWBEN (R.M.) - HSIA (D.Y.)

Studies on the effect of novobiocin on glucuronyltransferase.
Pediatrics - 1963 - 32 - 47.

60.- LUCEY (J.F.) - ARIAS (I.M.) - MACKAY (E.)

Transient familial neonatal hyperbilirubinemia.
American Journal of diseasesof children -
1960 - 100 - 787.

61.- MAESTRATI (J.)

Ictères graves du nouveau-né en dehors de toute iso-immunisation sanguine.
Thèse PARIS 1961.

62.- MARTIN (H.P.) - VANLEEUWEN (G.

Congenital non hemolytic icterus. Report of a case.
American Journal of diseasesof children -
1964 - 107 - 195.

63.- METGE (W.R.) - OWEN Jr (Ch.A.) - FOULK (W.T.)

Micromethod for estimation of Bilirubin glucuronyltransferase activity in needle biopsies of liver.

The Journal of Laboratory and Clinical Medicine -
1964 - 64 - 335.

64.- MOGGI (P.) - MORI (S.)

Su di un caso di ittero congenito anemolitico con Kernicterus da diffetto di glicuronil transferasi. g

Rivista di clinica pediatrica - 1962 - 69 - 305.

65.- MORES (A.) - FARGASOVA (I.)

The relation of hyperbilirubinemia in newborn without iso immunization to Kernicterus.

Acta paediatria 1959 - 48 - 590.

66.- MURANO (G.) - DITORO (R.)

Alcune ricerche sull'azione ipobilirubinemizzante del prednisolone idrosolubile .

Minerva pediatrica 1964 - 16 - 233.

67.- MURANO (G.)

Su di un caso di ittero neonatale tipo CRIGLER-NAJJAR.
Minerva pediatrica 1960 - 12 - 953.

68.- NEIMANN (N.) - PIERSON (M.)

L'ictère nucléaire
XVIIè Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française.
Montpellier, Octobre 1959 - p. 259.

69.- NEWMANN (A.J.) - GROSS (S.)

Hyperbilirubinemia in breastfed infants
Pediatrics 1963 - 32 - 995.

70.- ODELL (G.B.)

The dissociation of Bilirubin from Albumin and its clinical implications.

The Journal of Pediatrics 1959 - 55 - 268.

71.- PANIZON (F.)

Contributo alla conescenza dell'ittero familiare non emolitico tipo CRIGLER-NAJJAR.

Acta padiatrica latina 1960 - 13 - 337.

72.- PANSINI (R.)

Il metabolismo bilirubinico alla luce delle piu recenti acquisizioni sulla fisiopatologica e sulla clinica degli itteri constituzionali.

La Rassegna di clinica terapie e scienze affini 1963 - 4 - 193.

73.- PELUFFO (E.) - BELTRAN (J.C.) - MALINGER (A.)

Luminoterapia en las icterias del recién nacido.
Archivos de Pediatria del Uruguay 1962 - 33 - 98.

74.- PETERSON (R.E.) - SCHMID (R.)

A clinical syndrom associated with a defect in steroid glucuronic formation.

Journal of clinical endocrinology - 1957 - 17 - 1485.

75.- POMPONIO (N.)

Su di un caso d'ittero grave neonatale a carattere familiare - Considerazioni diagnostiche.

IL LATTANTE - 1963 - 10 - 654.

76.- RISMAN (G.C.)

Benign jaundice - GILBERT's disease.
Journal of American medical association -
1961 - 30 - 500.

77.- ROSELLO (S.) - STEADING (J.) - ARIZTIA (A.)

Ictericia no. emolitica familiar con Kernicterus.
Revista chilena de Pediatria 1961 - 32 - 120.

78.- ROSENTHAL (I.M.) - ZIMMERMANN (H.J.) - HARDY (N.)

Congenital non hemolytic jaundice with disease of the central nervous system.

Pediatrics 1956 - 18 - 378.

79.- RUBIN (P.)

Contribution à l'étude de la Maladie de CRIGLER-NAJJAR de l'enfant. A propos d'une observation.

Thèse LYON, 1961 - 47 pages.

80.- SACREZ (R.) - JUIF (J.G.)

Ictère nucléaire non érythroblastique prolongé.
Réunion pédiatrique de l'Est - 4 Décembre 1954.

81.- SALAZAR de SOUZA (C.)

Les ictères par atteinte hépatique métabolique.
Revue internationale d'hépatologie - 1960 - 10 - 187.

82.- SALVIOLI Jr (G.P.)

Considerazioni su un caso di ittero congenito familiare non emolitico tipo CRIGLER-NAJJAR.

Clinica. pediatrica (BOLOGNA) - 1962 - 44 - 588.

83.- SAWITSKY (A.)

Severe non hemolytic jaundice in a newborn chinese infant.
American Journal od diseases of children - 1959 - 98 - 628.

84.- SCHMID (R.) - AXELROD (J.) - HAMMAKER (L.)

Congenital defects in Bilirubin metabolism.
The Journal of clinical investigation 1957 - 36 - 927.

85.- SCHMID (R.) - HAMMAKER (L.)

Metabolism and disposition of C 14 Bilirubin in congenital non hemolytic jaundice.

Journal of clinical investigation - 1963 - 42 - 1720.

86.- SCHNEEGANS (E.) - HEUMANN (G.) - GEISERT (J.)

Valeur de l'irradiation lumineuse, de la peau dans l'hyperbilirubinémie du prématuré et du nouveau-né.

Archives Françaises de Pédiatrie - 1964 - 21 - 877.

87.- SCHWARTZ-TIENE (E.)

Ulteriori osservazioni sull'ittero grave anemolitico del neonato e del lattante.

La Pediatria - 1953 - 61 - 153.

88.- SHAKER (Y.) - ELALFI (O.) - HATHOUT (H.)

Congenital familial non hemolytic non obstructive jaundice with report of two cases in a family.

The Gazette of the Egyptien paediatric association - 1961 - 2 - 89.

89.- SIMON (G.) - VARONIER (H.S.)

Etude du foie au microscope électronique dans deux cas d'ictère non hémolytique type GILBERT.

Schweizerische Medizinische Wochenschrift. 1963 - 93 - 459.

90.- SMADJA (G.)

Contribution à l'étude des hyperbilirubinémies constitutionnelles non hémolytiques, type GILBERT. Thèse PARIS 1958, 72 pages.

91.- SOREL (R.) - BARDIER (A.) - DALOUS (A.)

Traitement actuel de l'hyperbilirubinémie indirecte du nouveau-né.

Toulouse Médical 1961 - 62 - 735.

92.- SPRINZ (H.) - NELSON (R.S.)

Persistent non hemolytic hyperbilirubinemia associated with lipochrome like pigment in liver cells. Report of four cases.

Annals of International Medicine - 1954 - 41 - 952.

93.- SUGAR (P.)

Congenital familial non hemolytic jaundice.

Archives of internal medicine - 1961 - 108 - 121.

94.- SZABO (L.) - EBREY (P.)

Studies on the inheritance of CRIGLER-NAJJAR's Syndrom by the menthol test.
Acta paediatrica hungarica 1963 - 4 - 153.

95.- SZABO (L.) KOVACS (Z.) - EBREY (P.)

Congenital non hemolytic jaundice.

The Lancet - p. 322 - 10 Février 1962.

96.- ULSTROM (R.A.)

The enterohepatic shunting of bilirubin in the newborn infant. Use of oral activated charcoal to reduce normal serum bilirubin values.

The Journal of Pediatrics 1964 - 65 - 27.

97.- VEST (M.)

Insufficient glucuronide formation in the newborn and its relationship to the pathogenesis of icterus neonatorum.

Archives of diseases of children. 1958 - 33 - 171.

98.- WATTIEZ (R.) - VIS (H.) - HENRY (J.A.)

Les hyperbilirubinémies permanentes acholuriques.

Acta paediatria Belgica - 1961 - 15 - 127.

99.- WHITINGTON (G.L.)

Congenital non hemolytic jaundice with damage to the central nervous system.

Pediatrics 1960 - 25 - 437.

100. WITH (T.K.)

Les Bilirubines directe et indirecte. Données récentes sur leur biochimie et leur signification clinique.

Annales de Biologie clinique - 1958 - 16 - 13.

101.- WONG - HOCK - BOON

Kernicterus non associated with an hemolytic disease.

Archives of diseases of children. 1957 - 32 - 85.

TABLE DES MATIERES

Pages :

- INTRODUCTION 1
- HISTORIQUE 2
- OBSERVATION 3
- ETUDE DE LA MALADIE 15

I.- Etiologie 15

II.- Etude Clinique 16

. L'ictère 16

. Les manifestations nerveuses 17

III.- Evolution de la maladie 22

- BIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE 23

I.- Le métabolisme de la bilirubine 23

II.- Physio-pathologie et pathogénie 29

A.- Conjugaison de la bilirubine au cours de la Maladie de CRIGLER-NAJJAR 30

1° - Techniques d'exploration 30

2° - Résultats et discussion 32

a.- La fonction biliaire 32

b.- L'activité transférasique 35

B.- Pathogénie 38

1° - Pathogénie de l'ictère 38

2° - Pathogénie des troubles nerveux 41

Pages :

3° - Rapports avec la maladie de GILBERT 45

Génétique de la Maladie de CRIGLER-NAJJAR 45

a.- Rapports avec la maladie de GILBERT 45

b.- Génétique de la Maladie de CRIGLER-NAJJAR 49

- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL 55

- TRAITEMENT 61

- CONCLUSIONS 70

- BIBLIOGRAPHIE 72